

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alexandre ASCHKENASY

Né le 6 novembre 1908, à Varsovie (Pologne)
Ancien interne des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU

MÉTABOLISME DE BASE

DANS LES

MALADIES DU SANG ET DE LA RATE

LA THYROÏDE INTERVIENT-ELLE
DANS LA PATHOLOGIE SANGUINE ?

Président : M. CH. AUBERTIN, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alexandre ASCHKENASY

Né le 6 novembre 1908, à Varsovie (Pologne)
Ancien interne des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU

MÉTABOLISME DE BASE

DANS LES

MALADIES DU SANG ET DE LA RATE

LA THYROÏDE INTERVIENT-ELLE
DANS LA PATHOLOGIE SANGUINE ?

Président : M. CH. AUBERTIN, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) . Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.) .. Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÉNÉGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER ... Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	}	BASSET.	}
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SEZARY.			

MM.	}	
ÉCALLE.		Clinique obstétricale.
METZGER.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE
ET DE MA MÈRE

A MA TANTE

AUX MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES AUBERTIN

*Pour le grand honneur qu'il nous fait, en
voulant bien accepter la présidence de cette
thèse.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR P. ÉMILE-WEIL

Médecin honoraire des Hôpitaux

*Qui nous a appris à connaître et à aimer
l'hématologie.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma
reconnaissance et de mon affectueuse admira-
tion.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. GRÉGOIRE

*Qui n'a cessé de me témoigner les
marques de sa sollicitude et m'a constamment guidé de ses précieux conseils.
Je le prie d'accepter ce faible hommage
de ma gratitude.*

A MES MAITRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

Externat :

1930. MONSIEUR LE PROFESSEUR GRÉGOIRE
1931. MONSIEUR LE DOCTEUR ARMAND-DELILLE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. HUTINEL (*in memoriam*).
1932. MONSIEUR LE DOCTEUR WEISSMANN-NETTER
MONSIEUR LE DOCTEUR J. RACHET
1933. MONSIEUR LE PROFESSEUR F. BEZANÇON

Externat en Premier :

- 1933-1934. MONSIEUR LE DOCTEUR CHEVALLEY
MONSIEUR LE DOCTEUR A. JACQUELIN

Internat :

- 1934-1935. MONSIEUR LE DOCTEUR P. JACOB
1935-1936. MONSIEUR LE PROFESSEUR F. BEZANÇON
1936. MONSIEUR LE DOCTEUR J. TINEL
1936-1937. MONSIEUR LE PROFESSEUR O. CROUZON (*in memoriam*).
1937-1938. MONSIEUR LE DOCTEUR P. EMILE-WEIL

Contribution à l'Étude du Métabolisme de Base dans les Maladies du Sang et de la Rate

La Thyroïde intervient-elle dans la Pathologie sanguine ?

INTRODUCTION

Tandis qu'on connaît depuis longtemps le rôle dominant du corps thyroïde dans la régulation des échanges respiratoires de l'organisme, la plus grande confusion continue de régner sur les modifications du métabolisme basal dans les hémopathies et en particulier sur le rôle régulateur de la rate. Les maladies en question sont en effet d'une fréquence réduite. Elles se prêtent ainsi mal à une étude comparative sur une grande échelle. En outre, leur classification est encore très imparfaite ; des affections identiques ont été décrites sous des noms différents et inversement : les statistiques aboutissent ainsi facilement à des conclusions contradictoires.

C'est pour ces raisons que nous avons cru intéressant de reprendre cette étude ; avec des moyens d'investigation plus précis tels que les ponctions d'organes, nous avons pu arriver à des diagnostics hématologiques souvent plus corrects que les anciens auteurs. Au lecteur de juger de la valeur des conclusions que nous avons cru pouvoir en dégager.

Cette thèse est l'aboutissant de recherches entreprises par nous, il y a plus de deux ans, dans le service de notre maître, le Dr P. EMILE-WEIL à l'Hôpital Tenon, achevées ensuite à sa consultation d'hématologie de l'Hôpital Saint-Antoine (Clinique du Professeur Grégoire). C'est à lui que l'auteur de ce travail doit toute sa formation hématologique. Il a mis en outre à notre disposition non seulement tous les moyens techniques de son laboratoire, mais également un nombre impressionnant de malades, porteurs d'affections sanguines peu courantes et toujours

parfaitement analysées et classées par lui-même et par ses collaborateurs. Je pense à M. P. ISCH-WALL et à M^{me} Suzanne PERLÈS, artisans de la plupart des ponctions de sternum, de rate et de foie dont nous avons utilisé les renseignements. Qu'ils veuillent bien recevoir ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Les mesures du métabolisme basal ont été pratiquées dans la grande majorité des cas avec l'appareil de Benedict (1). Nous n'ignorons pas toutes les critiques auxquelles l'emploi de cet appareil en circuit fermé a donné lieu, critiques qu'on retrouve particulièrement souvent dans des publications récentes. Elles ne nous paraissent cependant justifiées que si les mesures sont pratiquées par un opérateur négligent, qui omet de s'assurer préalablement du bon fonctionnement de l'appareil, de la régularité parfaite des oscillations respiratoires du sujet et qui ne pense pas à refaire sur-le-champ une autre mesure avec un appareil différent, dès qu'il y a doute sur le résultat obtenu. Il va sans dire que nous n'avons pratiqué les examens qu'en période d'apyrexie complète, chez des sujets au repos absolu, à jeun depuis douze heures et ayant été mis auparavant à un régime alimentaire ni restrictif, ni surabondant, enfin en dehors de toute infection intercurrente. Les émotifs et anxieux recevaient la veille au soir 0,10 gr. de gardénal.

Il n'en reste pas moins vrai que depuis Benedict lui-même on connaît déjà l'importance des variations physiologiques, qui chez le même sujet, même en l'absence de toute erreur technique, oscillent entre 13 et 14 % et peuvent même atteindre 20 %, ce qui influencerait gravement sur nos conclusions ; c'est pourquoi nous n'avons attribué une valeur quelconque à l'augmentation du métabolisme basal que si celle-ci a été très marquée, dépassant par exemple 30 %, ou bien si elle a été plus modérée et même près de la limite supérieure du taux normal (+ 10 % par rapport à la table de du Bois) mais à condition qu'elle fût confirmée soit par d'autres mesures faites sur le même malade ou sur d'autres sujets, porteurs de la même maladie.

En outre, dans de nombreux cas et surtout dans des cas suspects nous avons refait les mesures avec l'appareil de Plan-

1. Ces examens ont été l'œuvre de notre ami J. PÉRON, au Laboratoire du Métabolisme basal du Dr May à l'Hôpital Tenon. Nous lui adressons nos plus vifs remerciements.

tefol (en circuit ouvert) dans des laboratoires différents (Service du D^r Crouzon à la Salpêtrière, Clinique du Professeur Grégoire à l'Hôpital Saint-Antoine).

Notre travail comporte l'étude de huit leucémies myéloïdes, cinq leucémies lymphatiques, deux subleucémies à monocytes, six lymphomatoses aleucémiques, deux adénites tuberculeuses, une adéno-lymphoïdite bénigne aiguë, deux myélomes, cinq polyglobulies, onze anémies diverses, quatre érythroblastoses, six maladies de Hodgkin ; en outre de dix-neuf splénomégalias diverses : quatre ictères hémolytiques, quatre cirrhoses splénomégaliqes, huit grosses rates solitaires et trois maladies de Gaucher. Les effets de la splénectomie (quatre cas) seront résumés à la fin de cette étude clinique.

Celle-ci sera suivie d'une revue d'ensemble sur les rapports possibles des affections étudiées avec un dysfonctionnement de la glande thyroïde, revue au cours de laquelle nous signalerons les résultats de nos recherches sur le glutathion sanguin dans certaines hémopathies et ceux (d'ailleurs négatifs) d'une étude expérimentale de l'action hémato-poïétique de la thyroxine.

GÉNÉRALITÉS

On conçoit que nous ne nous sommes pas contentés de signaler les modifications du métabolisme basal au cours de chacune des hémopathies envisagées, mais que nous avons également essayé d'en donner une explication pathogénique. Or, comme telle, *à priori*, deux possibilités se présentent à l'esprit :

1^o L'action directe d'une suractivité de la glande thyroïde, celle-ci pouvant tout simplement faire partie du déséquilibre neuro-endocrinien engendré par l'anomalie sanguine ou bien intervenir aussi dans la genèse même de l'hémopathie en cause.

2^o L'action énergétique propre du processus spécifique de l'hémopathie sans l'intermédiaire d'une action thyroïdienne.

Pour faire un choix entre les deux hypothèses, il a fallu rechercher pour chaque cas étudié :

— la coexistence de stigmates cliniques de l'hyperthyroïdie (1) et d'en soupeser l'influence possible sur l'augmentation observée du métabolisme basal.

— les rapports entre ce dernier et les particularités hématologiques de chaque cas. Des deux facteurs étiologiques possibles nous avons cru pouvoir considérer comme essentiel celui dont les modifications (dans la même observation ou d'un cas à l'autre) semblaient correspondre le plus à celles, simultanément observées, des échanges respiratoires. Comme on verra plus bas, dans la plupart des affections, ce facteur a été le processus leuco- ou érythropoïétique, dans certaines autres cependant, il nous a paru être représenté par l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde.

1. Les stigmates *humoraux* de l'hyperthyroïdie (ou du moins ceux actuellement considérés comme tels) : l'hypocholestérolémie, la disparition du glutathion oxydé, etc., ont été également recherchés dans la plupart des cas, mais nous n'en ferons la critique qu'ultérieurement dans le chapitre réservé au rôle de la thyroïde, pour en simplifier l'exposé.

CHAPITRE PREMIER

LES LEUCÉMIES

I. — Historique.

Dans les leucémies le métabolisme basal a déjà suscité de très nombreuses études.

KRAUS et CHWOSTEK l'étudient les premiers (1891), puis PETTENKOFER et VOIT (1899) ; ils le trouvent en général normal, mais plus près de la limite supérieure. Les cas avec augmentation des échanges de K. BOHLAND (1893) et de R. MEYER (1892) prêtent à discussion, car examinés après repas. MAGNUS-LÉVY (1895) démontre cependant que même les résultats de ces premiers auteurs étaient anormalement élevés, si l'on tient compte du poids de leurs malades. Il conclut, en y joignant ses propres observations, à une légère augmentation du métabolisme basal dans les leucémies, du moins à certaines périodes. E. GRAFE (1911) étudie dix cas de leucémie et trouve une augmentation moyenne de 55 % avec comme chiffres extrêmes, + 12 et + 100 %. Il est déjà frappé par la discordance d'avec le chiffre des globules blancs (un cas avec 32.000 globules blancs seulement et un métabolisme de + 100 %). L'auteur attribue cette augmentation à une combustion exagérée des graisses et des hydrates de carbone ; l'azote éliminé en 24 heures ne varierait pas ; le métabolisme des protéines ne serait donc pas modifié. Cette combustion anormale se produirait au niveau des leucocytes leucémiques. Le même auteur constate en effet qu'*in vitro* les besoins en O² du sang leucémique sont de beaucoup supérieurs à ceux du sang normal. La discordance du métabolisme basal avec le taux des globules blancs s'expliquerait par le fait que la formation et l'accumulation des leucocytes leucémiques dans certains organes est souvent très supérieure à leur dispersion dans la circulation. D'autre part, il y aurait des différences énergétiques entre les leucocytes adultes et les leuco-

cytes jeunes, plus avides d'oxygène. Enfin les leucémies myélo-gènes augmenteraient davantage le métabolisme basal que les leucémies lymphatiques. Les conclusions de MURPHY, MEANS et AUB (1917) sont différentes : L'augmentation dans la forme lymphatique (en moyenne de + 52 %) serait supérieure à celle de la forme myéloïde (+ 44 %). Il y aurait en outre un parallélisme presque constant entre le métabolisme basal et les globules blancs. Les mêmes auteurs rapportent cependant un cas très amélioré par les rayons X et où pourtant le métabolisme basal (de + 44 %) n'avait pas varié. BOUTHBY et SANDIFORD (1924) n'attribuent pas comme GRAFE, l'augmentation des combustions à la formation rapide de nouveaux leucocytes — dans la grossesse, malgré la formation extrêmement intense de cellules jeunes, le métabolisme n'est presque pas augmenté, — mais à la présence dans le sang leucémique de certains acides aminés qui exciteraient les oxydations cellulaires. Les auteurs suggèrent même l'idée d'une hormone *spécifique*, chimiquement voisine des amino-acides et analogue à la thyroxine qui agirait sur le métabolisme général. Cependant, s'il est en effet fréquent de voir une augmentation des acides aminés dans le sang leucémique, cette augmentation n'est ni constante, ni directement proportionnelle au taux du métabolisme basal ; d'autre part, on ne l'observe pas dans le goître exophtalmique. Existe-t-il néanmoins des caractères hématologiques ou cliniques quelconques communs aux leucémies et à l'hyperthyroïdie, et qui permettraient d'envisager des relations étroites et peut-être même de cause à effet entre ces deux affections ? De nombreux auteurs se sont déjà posé cette question :

a) Quelle est d'abord l'action de la thyroïde sur les éléments figurés du sang ? KOCHER, le premier (1908), étudie soigneusement le sang des basedowiens avant et après la thyroïdectomie et signale dans cette affection une certaine leucopénie (autour de 5.000) avec lymphocytose relative (autour de 57 %) alors que le taux des globules rouges y resterait toujours normal. D'autres auteurs cependant (KOSTLIVY, BORCHARDT, ROTH et FALTA) nient la constance clinique de ces anomalies. Au point de vue *expérimental*, les observations de KOCHER sont confirmées par divers auteurs (STAHELIN, TURIN, ZAPPERT et CUIFFINI) qui examinent le sang après administration d'extraits thyroïdiens. HUBBLE (1933) trouve par contre que, si l'hormone thyroïdienne stimule la production des globules rouges et des lymphocytes,

c'est la cortico-surrénale qui agit surtout sur celle des granulocytes.

b) Quels sont les rapports *cliniques* entre les hyperthyroïdies et les leucémies ? Divers auteurs insistent sur la fréquence de l'intrication de ces affections. CURSHMANN (1927) signale l'éclosion de leucémies presque immédiatement après une cure d'amai-grissement par des extraits thyroïdiens. HUBBLE observe souvent la coexistence de goitre exophtalmique et de leucémie lymphatique et conclut même que cette dernière est due à un dysfonctionnement de la thyroïde, tandis que la cortico-surrénale serait à l'origine de la leucémie myéloïde. Au point de vue thérapeutique, FRIEDGOLD, puis ISRAELS (1936) notent une amélioration légère mais inconstante de quelques cas de leucémie lymphoïde par l'administration de lugol.

La revue de tous ces travaux montre que deux hypothèses principales ont été émises pour expliquer l'augmentation du métabolisme basal dans les leucémies : l'action propre des leucocytes par suite de leur consommation exagérée d'oxygène, et la présence dans le sang leucémique d'une toxine voisine de la thyroxine, certains auteurs allant même jusqu'à l'identifier à cette dernière et à en tirer des conclusions pathogéniques et thérapeutiques.

II. — Clinique.

Notre étude a porté sur huit leucémies myéloïdes qui ont donné lieu à vingt mesures, cinq leucémies lymphatiques vraies (18 mesures), deux subleucémies à monocytes (3 mesures) et six lymphomatoses aleucémiques, dont une ganglionnaire, deux spléno-hépatiques, deux spléniques pures et une médullaire (9 mesures en tout).

A. — LEUCÉMIES MYÉLOIDES.

Le métabolisme basal a été dans tous les cas de myélomatose, du moins en dehors des phases de rémission complète, nettement au-dessus de la normale, entre + 20 et + 80 %.

Dans la plupart des cas, nous avons pu pratiquer des mesures répétées à des stades différents de la maladie, ce qui a permis de saisir de plus près les rapports avec l'état clinique et hématologique.

OBS. 1. — M^{me} Rich..., 58 ans. Leucémie myéloïde suivie depuis décembre 1934. A déjà subi plusieurs séries de séances de radiothérapie splénique à laquelle elle est devenue de plus en plus réfractaire.

Le 1^{er} juin 1937, date de la première mesure du métabolisme basal, l'état général de la malade est assez bon, pas de fièvre. La rate atteint la ligne ombilicale. Le foie n'est que légèrement augmenté. G. R. 4.000.000 ; Hb 65 ; valeur globulaire 0,8 ; G. B. 164.800 ; poly neutro 50 ; baso 2 ; lympho 0,5 ; myélocytes 47,5. 1 normoblaste sur 100 leucocytes.

Les ponctions de moelle, de rate et de foie pratiquées antérieurement avaient toutes décelé une végétation myéloïde intense au niveau de ces organes.

Le métabolisme basal s'élève à + 46 %. On constate quelques petits signes de sympathicotomie, analogues à ceux observés dans la maladie de Basedow : instabilité, émotivité, mobilité et éclat du regard. Mais il n'y a ni exophtalmie vraie, ni tachycardie. Le corps thyroïde n'est pas hypertrophié. Dans le sérum on dose : 7 gr. 80 de lipides totaux, 1 gr. 60 de cholestérol.

A partir du 1^{er} juin, la malade est soumise à titre d'essai à la radiothérapie thyroïdienne (250 r. à chaque séance deux fois par semaine, en alternant le lobe irradié).

Le 8 juin, après deux séances, l'état clinique est sans changement ; G. R. 3.280.000 ; Hb 70 ; valeur glob. 1 ; G. B. 146.800 ; poly neutro 59 ; baso 9 ; lympho 4 ; myélocytes 28 ; 4 normoblastes sur 100 leucocytes. Métabolisme basal + 40 %.

Le 15 juin, après deux nouvelles séances, la rate paraît diminuée. G. R. 3.320.000 ; Hb 70 ; valeur glob. 1,01 ; G. B. 143.800 ; poly neutro 55 ; éosine 2 ; baso 5 ; lympho 0 ; myélocytes 38 ; 4 normoblastes sur 100 leucocytes.

Le 28 juin, après quatre autres séances de radiothérapie thyroïdienne (huit séances en tout), l'état clinique semble s'être plutôt aggravé. La rate a repris son volume initial. G. R. 4.600.000 (la malade recevait une injection quotidienne de trois ampoules d'héparine) ; Hb 65 ; valeur glob. 0,70 ; G. B. 225.000 ; poly neutro 50 ; éosino 1 ; baso 4 ; lympho 2 ; myélocytes 43 ; 7 normoblastes sur 100 leucocytes. Métabolisme basal + 45 %.

La malade reste sans traitement (sauf héparine *per os*) jusqu'au début d'octobre 1937.

Le 30 juillet, les signes cliniques (rate, foie) sont sans changement. G. R. 2.860.000 ; Hb 75 ; valeur glob. 1,3 ; G. B. 224.800 ; poly neutro 47,5 ; éosino 3,5 ; baso 5,5 ; lympho 0 ; myélocytes 43,5 ; 2 normoblastes sur 100 leucocytes. Métabolisme basal + 40 %.

Le 21 septembre, G. R. 3.310.000 ; Hb 60 ; valeur glob. 0,9 ; G. B.

400.000 ; poly neutro 18 ; lympho 1 ; myélocytes 81 ; 13 normoblastes sur 100 leucocytes. Métabolisme basal + 40 %.

A partir du 5 octobre 1937, la malade reçoit une nouvelle série de séances de radiothérapie thyroïdienne.

12 octobre 1937, G. R. 2.760.000 ; Hb 70 ; valeur glob. 1,2 ; G. B. 272.000 ; poly neutro 50,5 ; éosino 0,5 ; baso 4 ; lympho 0,5 ; monocytes 0,5 ; métamyélo 4,5 ; myélo neutro 29 ; éosino 1,5 ; baso 2,5 ; promyélo 4 ; cellules souches 2,5 ; 44 % de leucocytes jeunes en tout. 8 normoblastes sur 100 leucocytes.

5 novembre (après six séances de radiothérapie), G. R. 3.000.000 ; Hb 80 ; valeur glob. 1,3 ; G. B. 350.000 ; poly neutro 48 ; éosino 5 ; baso 4 ; myélo neutro 23 ; éosino 4 ; baso 2 ; promyélo 9 ; cellules souches 5 : 43 % de leucocytes jeunes en tout ; 6 normoblastes sur 100 leucocytes. Métabolisme basal + 65 %.

Etant donné l'absence de toute amélioration clinique ou sanguine, on abandonne à nouveau la radiothérapie thyroïdienne avec l'intention de reprendre les irradiations spléniques. Peu de temps après cependant, survient une congestion pulmonaire qui aggrave la poussée aiguë et emporte la malade.

En résumé, il s'est agi d'une forme typique de leucémie myéloïde devenue résistante à la radiothérapie splénique, dans laquelle l'existence d'un métabolisme basal élevé, accompagné de quelques signes sympathiques de la maladie de Basedow nous a incités à essayer la radiothérapie thyroïdienne : après les quatre premières séances on n'obtint qu'une très légère modification des globules blancs (de 165.000 à 144.000) mais une diminution considérable des myélo- et promyélocytes (de 78.300 à 41.000) ; cependant l'anémie s'aggrava malgré l'hépatothérapie associée, la rate ne changea pas de volume et même l'amélioration de la leuco- et myélocytémie ne fut que passagère : après quatre nouvelles séances la leucocytose augmenta de nouveau pour dépasser le chiffre initial (225.000), les myélocytes montèrent à 54.600, puis à 98.000. Le métabolisme basal a été encore moins influencé que le sang : de + 46 % il n'est descendu qu'à + 40 %, pour revenir bientôt à + 45 %. Ultérieurement il se stabilisa à + 40 %, alors que l'état clinique devint de plus en plus grave. La deuxième série des irradiations thyroïdiennes ne fit qu'aboutir à l'aggravation de la poussée aiguë. Par conséquent, à part une amélioration initiale mais fugace, le traitement échoua entièrement.

Obs. 2. — M^{me} Defr..., 33 ans. Leucémie myéloïde typique. Au début : rate iliaque, 480.000 globules blancs avec 60 % environ de myélocytes et réactions myéloïdes marquées aux ponctions de la moelle osseuse, de la rate et du foie.

Au moment de la première mesure du métabolisme basal, le 11 mai 1937, la malade se trouve à la suite d'un traitement radiothérapique prolongé sur la rate, en pleine rémission. Son état général est parfait, la température normale ; le foie légèrement augmenté, mais la rate, géante encore il y a quelques mois, a complètement disparu. L'hémo-gramme ferait penser à un sang normal. Il ne décèle qu'une légère polynucléose, habituelle dans les leucémies myéloïdes traitées : G. R. 4.210.000 ; poly neutro 84 ; lympho 16 ; Hb 80 : valeur glob. 0.95 ; G. B. 10.000. Pas de formes jeunes. Métabolisme basal — 6 %.

Fin juillet, la malade devient enceinte. Favorisée par la gestation, une rechute s'installe progressivement. Le 19 octobre (trois mois après l'arrêt des règles) la rate n'est pas encore palpable, mais l'hémo-gramme décèle à nouveau les premiers stigmates de leucémie : G. R. 4.430.000 ; Hb 75 ; valeur glob. 0,84 ; G. B. 11.600 ; poly neutro 80 ; lympho 17 ; myélo 3. Métabolisme basal + 10 %.

Le 31 mars 1938 (la malade est enceinte de 8 mois 1/2) la rechute est déjà très accentuée. La rate dépasse de nouveau le rebord costal d'un travers de main. G. R. 3.870.000 ; Hb 65 ; valeur glob. 0,8 ; G. B. 92.000 ; poly neutro 40 ; lympho 3 ; myélo 57. Métabolisme basal + 35 %.

La malade accouche le 18 avril 1938. Les suites de couches sont normales et bientôt après, on recommence une série de séances de radiothérapie sur la rate. 31 mai : G. R. 3.130.000 ; Hb. 65 ; valeur glob. 1 ; G. B. 120.000 ; poly neutro 60 ; lympho 2 ; myélo 38. Métabolisme basal + 42 %.

Le traitement est arrêté au début du mois d'août, après avoir amené une amélioration considérable des signes cliniques (diminution de la rate) et hématologiques.

Fin septembre, nouvelle rechute qui fait reprendre le traitement. Examen du 22 novembre 1938 : G. R. 3.280.000 ; Hb 70 ; valeur glob. 1,09 ; G. B. 69.800 ; poly neutro 68,5 ; éosino 4 ; baso 8 ; grand lympho 2 ; myélo neutro 10 ; éosino 1 ; baso 1 ; métamyélo 2 ; promyélo 2 ; cellules souches 0,5. 2 normoblastes sur 100 leucocytes. La rate est devenue à nouveau très volumineuse (iliaque). Métabolisme basal + 30 %.

Malgré la continuation du traitement, l'état de la malade ne fait que s'aggraver et la survenue d'une poussée aiguë oblige de cesser les rayons X. Exitus le 10 février 1939.

A aucun moment de l'évolution de la maladie on n'a observé le moindre signe clinique d'hyperthyroïose. L'examen chimique du sang,

pratiqué le 29 mars 1938, a donné : lipides totaux 10 gr. 40 ; cholestérol 1 gr. 40 ; glutathion total 443 mgr. ‰, dont 38 mgr. d'oxydé. Quotient glutathionémique = 0,09.

En résumé : leucémie myéloïde typique, très sensible, au début, aux rayons X et où le métabolisme basal a évolué parallèlement à l'état sanguin, passant d'un taux normal au moment de l'acmé de la rémission, à des taux élevés pendant la période de rechute.

OBS. 3. — M. Lé..., 47 ans. Leucémie myéloïde traitée depuis un an par radiothérapie splénique. A l'examen pratiqué le 13 mai 1938, le malade présente cependant encore tous les signes cliniques et hématologiques de leucémie : la rate descend jusque dans la fosse iliaque. G. R. 4.200.000 ; Hb 85 ; valeur glob. 1,01 ; G. B. 34.800 ; poly neutro 50,5 ; grands lympho 25,5 ; myélo et métamyélo 24. Il existe une réaction myéloïde intense dans la moelle sternale, dans la rate et le foie, mitigée cependant dans les trois centres d'une réaction monocytoïde. Métabolisme basal + 35 ‰. Là encore on ne trouve aucun signe clinique de la série basedowienne. Dans le sérum : lipides totaux 3 gr. 10 ; cholestérol 1 gr.

En somme : leucémie myéloïde typique. Métabolisme élevé.

OBS. 4. — M. Tat..., 39 ans, entre dans le service le 23 mai 1938 pour grosse rate, dont l'apparition remonte à cinq mois et qui occupe tout le côté gauche de l'abdomen. Le foie dépasse de quatre travers de doigt le rebord costal. G. R. 2.000.000 ; Hb 55 ; valeur glob. 1,3 ; G. B. 600.000 ; poly neutro 25 ; myélo 26 ; promyélo 49 ; cellules souches 1,5. Les réactions du sternum, de la rate et du foie sont toutes du type myéloïde jeune. Métabolisme basal : + 54 ‰. Pas de signes cliniques de dysthyroïdie. Dans le sang on a trouvé : 571 mgr. ‰ de glutathion total, dont 530 mgr. de réduit et 41 mgr. d'oxydé ; le quotient a donc été = 0,077.

Malgré la tendance subaiguë de l'affection, on essaye, en l'associant aux extraits hépatiques, de la radiothérapie splénique à faibles doses. On obtient une certaine rémission portant non pas sur la splénomégalie, mais sur l'état général du malade (prise de poids, diminution de l'asthénie) et également sur le sang (30 juin 1938 : G. R. 2.830.000 ; G. B. 480.000 ; poly neutro 40 ; éosino 0,5 ; baso 0,5 ; métamyélo 2 ; myélo neutro 45 ; éosino 2 ; baso 0,5 ; promyélo 6 ; cellules souches 3,5) ; le métabolisme basal est trouvé encore plus élevé qu'au début : + 68 ‰.

Cette rémission ne fut que de courte durée. Vers le mois d'octobre

l'état du malade s'aggrava rapidement et il décéda le 11 décembre 1938 en pleine poussée aiguë.

En résumé : Leucémie myéloïde subaiguë avec hypertrophie massive de la rate et du foie. Le métabolisme basal, très élevé, ne diminua pas par la radiothérapie splénique, bien au contraire. Il est vrai que celle-ci n'avait guère modifié la splénomégalie, bien qu'elle eût amené une amélioration de l'état sanguin et des signes généraux.

OBS. 5. — M^{me} Bou..., 63 ans, entre dans le service le 1^{er} juin 1938. Splénomégalie considérable, atteignant en bas la ligne bisiliaque, se rapprochant en dedans à 2 travers de doigt de l'ombilic. Le foie est palpable jusqu'à six travers de doigt au-dessous du rebord costal. G. R. 3.280.000 ; Hb 60 ; valeur glob. 0,7 ; G. B. 40.000 ; poly neutro 16 lympho 10 ; myélo- et promyélo 62 ; cellules souches 12. Aux ponctions de sternum et de rate, réactions myéloïdes jeunes. Métabolisme basal + 62 %. Malgré le taux du métabolisme on n'a noté aucun signe clinique de Basedow. Dans le sang : lipides totaux 12 gr. 25 ; cholestérol 1 gr. 70. Glutathion total 363 mgr. ‰, réduit 355 mgr. ‰, oxydé 8 mgr. ‰. Quotient glutathionémique : 0,02.

Apyrétique à son entrée dans le service (et au moment de la mesure du métabolisme basal), la malade ne tarde pas à présenter un mouvement fébrile au-dessus de 38°, son état général s'aggrave rapidement et elle est emportée quelques jours plus tard par une poussée leucémique aiguë.

En résumé : Forme subaiguë de leucémie myéloïde, à évolution rapidement mortelle. Foie et rate très volumineux ; cette dernière fut cependant moins augmentée que dans le cas précédent. Métabolisme basal très élevé.

OBS. 6 (1). — M^{me} Fou..., 43 ans, consulte dans le service le 6 novembre 1938 pour asthénie progressive d'apparition récente. A l'examen, rien d'anormal, sauf un teint un peu pâle. Pas de fièvre. Pouls à 80. On ne sent ni le foie ni la rate. Pas d'adénopathies. Le diagnostic de leucémie myéloïde est une surprise de l'examen du sang : G. R. 2.870.000 ; Hb 70 ; valeur glob. 1,2 ; G. B. 109.800, poly neutro 62 ; lympho 5 ; myélo 33.

Myélogramme : poly neutro 4,5 ; métamyélo 5,5 ; myélo neutro

1. Cette observation a été communiquée par MM. P. EMILE-WEIL, P. ISCH-WALL et Mme S. PERLÈS à la Soc. méd. des Hôpitaux, le 23 décembre 1938.

83,5, éosino 1 ; baso 3 ; promyélo 1,5 ; hémohistio rares ; normoblastes 0,5 ; lympho 0,5. Les cellules forment une nappe continue. La végétation porte uniquement sur les myélocytes qui étouffent toutes les autres séries.

Les ponctions de foie et de rate ont pu également être faites malgré les dimensions normales de ces organes.

Hépatogramme : poly neutro 27, baso 0,5 ; métamyélo 10,5 ; myélo neutro 17, éosino 1,5 ; baso 1 ; promyélo 3 ; hémohistio 1 ; hémocyto 1,5 ; pronormoblastes 5 ; normoblastes 16,5 ; macroblastes 12,5 : 34 % d'érythroblastes en tout ; lympho 3. Eléments nombreux. Reviviscence hématopoïétique évidente avec tendance macroblastique.

Splénogramme : poly 19 ; métamyélo 23 ; myélo neutro 19, baso 1 ; promyélo 7 ; hémocytoblastes 2 ; pronormoblastes 3 ; normoblastes 3 ; lympho 15 ; lympho jeunes 4 ; monocytes 3. Très nombreux éléments par champ. 50 % d'éléments granuleux immatures, suffisants pour poser le diagnostic de leucémie myéloïde, en raison de la richesse de la lame.

Comme l'indiquent ces deux ponctions d'organes, si le foie de même que la rate participaient à la maladie, néanmoins l'hyperplasie myélocytaire portait essentiellement sur la moelle osseuse. La rate, non augmentée de volume, fut relativement peu touchée. Quant au foie, il avait surtout retrouvé sa fonction érythropoïétique, parant ainsi à la déficience de la moelle osseuse. Le métabolisme basal ne fut que très peu élevé : + 18 %. Dans le sang : glutathion total 535 mgr. ‰, réduit 530 mgr. ‰, oxydé 5 mgr. ‰ ; quotient glutathionémique : 0,009 (dosage du 7.11.38).

En résumé : Il s'est agi d'un cas très particulier de leucémie myéloïde sans splénomégalie, et où, en outre, le foie présentait une réactivation érythropoïétique. Malgré le taux massif de leucocytes et de myélocytes dans le sang, le métabolisme basal n'a été que très modérément augmenté, beaucoup moins que dans n'importe quelle autre leucémie myéloïde ou lymphatique *avec splénomégalie*, examinées par nous, exception faite pour celles qui avaient été vues au moment d'une rémission thérapeutique.

Obs. 7. — M. Ser., 45 ans. Leucémie myéloïde traitée depuis janvier 1939. Rate très volumineuse, descendant à un cm. au-dessous de la ligne ombilicale. Le foie dépasse d'un travers de doigt le rebord costal. G. R. 4.210.000. Hb 90 ; valeur glob. 1,07 ; G. B. 80.000 ; poly neutro 57 ; éosino 1 ; baso 1 ; métamyélo 2 ; myélo neutro 35 ; éosino 1 ; baso 1 ; promyélo 2. Le malade est soumis à la radiothérapie splénique, qui amène une rémission très rapide. Dès le 17 février, l'exa-

men décèle une diminution de la rate et l'hémogramme est très amélioré : G. R. 4.770.000 ; Hb 90 ; valeur glob. 0,9 ; G. B. 38.800 ; poly neutro 78 ; éosino 6 ; baso 2 ; myélo 12 ; lympho 2 ; Métabolisme basal + 18 % (au Plantefol).

En résumé : Leucémie myéloïde typique, très améliorée par les rayons X. Le métabolisme fut en rapport avec l'état clinique, c'est-à-dire peu élevé.

Obs. 8. — M. Car..., 44 ans, est suivi par nous depuis le 9 janvier 1939 pour leucémie myéloïde, déjà traitée auparavant par radiothérapie et qui se trouve alors en pleine rémission thérapeutique, avec une rate à peine perceptible et un sang subnormal.

Vers fin mars une rechute s'ébauche. L'examen du 12 avril montre une nouvelle augmentation de la rate qui dépasse de deux travers de doigt les fausses côtes ; l'hémogramme est redevenu pathologique : G. R. 3.970.000 ; Hb 90 ; valeur glob. 1,12 ; G. B. 14.600 ; poly neutro 69,5 ; éosino 3 ; baso 3 ; métamyélo 3 ; myélo neutro 6 ; éosino 1 ; lympho 6 ; grands lympho 3,5 ; monocytes 5.

Le myélogramme donne une formule leucémique (77,5 % de myélo et promyélo) de même que la ponction de la rate.

Le métabolisme basal est augmenté de + 33 % (au Plantefol).

En résumé : Leucémie myéloïde au début d'une rechute, avec rate encore relativement petite mais en voie d'augmentation. Métabolisme basal considérablement élevé.

Conclusions.

Lorsqu'on compare les huit observations résumées plus haut, on arrive, en ce qui concerne la signification du métabolisme basal, aux conclusions suivantes :

1° L'élévation du métabolisme basal dans les leucémies myéloïdes ne relève certainement pas de la simple *coexistence d'un goitre exophtalmique*. Il est vrai que dans un cas (obs. 1), il existait quelques signes apparents d'hypersympathicotonie. Il est en outre fort possible, que des examens systématiques que nous avons eu tort de négliger, tels que la recherche du réflexe oculocardiaque, de la tachycardie, etc. aient pu déceler une hyperexcitabilité du sympathique dans la plupart des autres cas de leucémie. Cependant, si la sympathicotonie coexiste en général avec la maladie de Basedow, elle n'explique certainement pas l'ac-

tion de cette affection sur les processus oxydatifs de l'organisme, par conséquent ce n'est pas elle qui pourrait être incriminée dans l'augmentation du métabolisme des leucémies. Quant aux signes d'hyperthyroïdie proprement dite, notamment l'augmentation du volume du corps thyroïde, ils ont toujours fait défaut.

Les résultats de la recherche systématique de certains tests chimiques (la diminution du cholestérol sanguin et la disparition du glutathion oxydé) — nous nous réservons d'ailleurs d'en faire une critique d'ensemble dans un chapitre spécial — ne nous permettent guère, eux non plus, d'envisager une intervention directe de l'hyperthyroïdie.

2^o Par conséquent, le facteur essentiel agissant sur le métabolisme basal des leucémies myéloïdes ne peut être que le *processus leucémique* lui-même, ce qui n'empêche cependant pas de supposer dans la genèse de celui-ci une action endocrinienne quelconque et notamment celle de la glande thyroïde.

Quels sont les composants de ce processus, qui interviennent en premier lieu ?

a) Est-ce le taux des globules blancs ? Certainement pas, car le métabolisme basal ne lui est pas nettement proportionnel. Pour s'en convaincre, il suffit de comparer les quelques chiffres ci-dessous, dont voici le tableau synoptique (tabl. I) :

TABLEAU I.

Globules blancs	Métab. basal %	Globules blancs	Métab. basal %	Globules blancs	Métab. basal %
10.000	— 6	40.000	+62	164.800	+46
11.600	+10	69.800	+30	224.800	+40
14.600	+33	92.000	+35	225.000	+45
	(Plantefol)	109.800	+18	350.000	+65
34.800	+35	120.000	+42	400.000	+40
38.000	+18	146.800	+40	600.000	+54
	(Plantefol)				

Le métabolisme basal comparé aux taux des globules blancs dans les leucémies myéloïdes.

On constate que des taux très différents de globules blancs, par exemple 35.000 et 92.000, donnent le même métabolisme à +35 %, de même que 120.000 et 400.000 un métabolisme à

+ 40 % ; que des leucocytoses faibles déterminent une élévation accentuée des échanges gazeux (40.000 globules blancs et métabolisme à + 62 %) et inversement des leucocytoses très fortes une élévation souvent faible (109.000 globules blancs et métabolisme à + 18 %).

b) Est-ce le taux global des formes jeunes des globules blancs, circulant dans le sang ? Nous ne le croyons pas, car le parallélisme avec le métabolisme basal est là encore des plus précaires (tabl. II). Il est vrai que nos procédés tinctoriaux ne permettent encore qu'une appréciation assez grossière de l'âge de l'élément blanc et exposent ainsi à d'importantes erreurs.

TABLEAU II.

Myélo- etpromyélo	Métab. basal %	Myélo- etpromyélo	Métab. basal %	Myélo etpromyélo	Métab. basal %
0	— 6	11.520	+30	54.640	+45
348	+10	29.600	+62	78.280	+46
1.022	+33	33.000	+18	97.790	+40
	(Plantefol)	41.100	+40	150.500	+65
4.660	+18	45.600	+42	324.000	+40
	(Plantefol)	52.450	+35	450.000	+54
8.350	+35				

Le métabolisme basal comparé aux taux des myélo- et promyélocytes dans les leucémies myéloïdes.

Des élévations considérables du métabolisme s'observent aussi bien avec des taux relativement modérés qu'avec des taux prononcés de myélocytes : on a eu par exemple un métabolisme de + 62 % avec 29.600 myélo et de + 54 % avec 450.000 myélocytes.

c) Est-ce le volume de la rate ? Les relations du métabolisme basal avec ce dernier ont été, dans la plupart des cas, assez délicates à analyser, étant donné la difficulté d'apprécier de légères modifications du volume d'une rate de grandes dimensions. Quelques observations ont cependant fourni de précieux renseignements à ce sujet : dans un cas (obs. 2), nous avons assisté à une augmentation progressive de la rate qui allait de pair avec l'apparition de formes jeunes dans le sang, alors que le chiffre global des leucocytes ne varia que très peu. Or, le métabolisme basal passa en même temps de — 6 % à + 10 % pour monter

ensuite à + 35 % et + 42 % ; il alla par conséquent de pair avec l'apparition de formes jeunes et aussi l'augmentation de la rate, mais précéda toute multiplication de globules blancs.

Dans les deux cas, où la spléno- et l'hépatomégalie furent particulièrement marquées (obs. 4 et 5), le métabolisme basal présentait également les valeurs les plus élevées (+ 68 % et + 62 %) de tous nos cas de leucémie myéloïde. Il est vrai que les deux malades avaient également dans leur sang un pourcentage extrêmement élevé de formes jeunes (85 % et 75 %), mais nous avons vu plus haut que la myélocytose sanguine isolée ne suffisait pas à expliquer à elle seule les variations du métabolisme basal.

Le rôle dominant de la splénomégalie est démontré d'une manière expérimentale par l'observation 6 : leucémie myéloïde sans grosse rate, où malgré une leucocytose et une myélocytose considérables (110.000 globules blancs, dont 36.250 myélo- et promyélocytes) le métabolisme n'a pas dépassé + 18 % (au Benedict) et ceci chez une malade qui n'avait subi aucun traitement antérieur qui eût pu exercer une action inhibitrice sur le processus leucémique. Cette augmentation a été la plus faible de toutes celles observées dans les leucémies myéloïdes, examinées en dehors des phases de rémission thérapeutique.

En résumé, dans les leucémies myéloïdes, le métabolisme basal est assez peu influencé par le chiffre global de leucocytes ; il l'est un peu plus par le pourcentage des formes jeunes dans le sang circulant, mais il l'est surtout par l'hyperplasie (et l'activité leucopoïétique) des organes hématopoïétiques extra-médullaires et notamment de la rate.

Ce que nous verrons à propos des leucémies lymphatiques ne fera que confirmer cette hypothèse.

3° *Intérêt pronostique des mesures du métabolisme basal.* — La leucopoïèse à l'intérieur des organes hématopoïétiques précédant l'essaimage dans le sang circulant, il semblerait que le métabolisme basal, témoin de cette leucopoïèse, devrait déceler moins l'état *actuel* de la leucémie, que sa tendance *évolutive* et correspondre ainsi plutôt au taux futur qu'au chiffre contemporain des globules blancs et des myélocytes. Or il n'en est rien, comme le prouve l'observation 1, qui se prête bien à cette étude à partir du 26 juin 1937, date à laquelle on avait cessé tout traitement par rayons X : le 28 juin, avec 225.000 globules blancs et 54.000 myélocytes, le métabolisme basal fut augmenté de + 45 % ; un mois

plus tard, avec également 225.000 leucocytes, mais 98.000 myélocytes, il était à + 40 % et sept semaines après, avec 400.000 globules blancs et 324.000 myélocytes, il resta encore à + 40 %. Bien que l'intervalle entre la première et la seconde mesure fût inférieur à celui entre la seconde et la troisième, on peut néanmoins s'étonner que, si le métabolisme basal de + 45 % du 28 juin n'avait annoncé qu'une aggravation qualitative de la leucocytose dans les semaines suivantes (passage du nombre de myélocytes de 54.600 à 98.000), ce métabolisme ait pu rester inchangé un mois plus tard, alors que dans les semaines qui suivirent, le taux des globules blancs devait presque doubler et celui des myélocytes plus que tripler.

La difficulté de prévoir l'avenir du leucémique d'après son métabolisme est probablement due à ce que celui-ci, ne révélant que la leucopoïèse extra-médullaire, n'est pas modifié tant que c'est l'activité leucopoïétique de la moelle osseuse seule qui varie, activité qui ne semble pas avoir de retentissement sur les échanges respiratoires.

4^o *Influence du traitement.* — a) La radiothérapie splénique semble agir sur le métabolisme basal parallèlement à son action sur la splénomégalie (obs. 2, 4, 7 et 8).

b) Pour faire la part du facteur thyroïdien dans les leucémies myéloïdes en général, et dans leur métabolisme basal en particulier, nous avons fait dans un cas (obs. 1) un essai de radiothérapie thyroïdienne : si l'on ne tient pas compte d'une rémission fugace au début, l'échec du traitement fut complet autant sur la leucémie que sur le métabolisme basal. Par conséquent, cette observation du moins parle contre une activité myélopoïétique spécifique quelconque de la glande thyroïde (1).

B. — LEUCÉMIES LYMPHATIQUES.

Comme dans les myélomatoses, le métabolisme basal a été trouvé augmenté dans toutes les leucémies lymphatiques examinées par nous. Il a varié autour de + 35 %, + 40 %, mais s'est élevé dans un cas jusqu'à + 60 %.

1. Il est vrai, que même dans la maladie de Basedow les échecs de la radiothérapie sont très fréquents (jusqu'à 50 % pour certains auteurs), de sorte que notre insuccès n'autorise aucune conclusion définitive.

OBS. 1. — M^{me} Delab..., 55 ans. Leucémie lymphatique, débutant d'un an, suivie par nous depuis le 21 mai 1937.

A l'examen : rate volumineuse, atteignant l'ombilic. Foie non perceptible. Toutes les aires ganglionnaires sont envahies, mais modérément. Température normale. G. R. 5.150.000 ; Hb 75 ; valeur glob. 0,72 ; G. B. 24.600 ; poly neutro 10 ; éosino 1 ; grands lympho 87 ; monocytes 2. Aux ponctions : réactions lymphoïdes du type leucémique dans la moelle osseuse et dans la rate. Métabolisme basal + 29 %.

Le 14 juin, la malade étant toujours sans traitement, on pratique un nouvel examen du sang et une nouvelle mesure au Bénédict. G. R. 5.050.000 ; Hb 75 ; valeur glob. 0,75 ; G. B. 34.000 ; poly neutro 5 ; lympho 88 ; lympho jeunes 2 ; monocytes 5. Métabolisme basal + 35 %. La malade est soumise à la radiothérapie thyroïdienne. Le 10 juillet (après huit séances) : la rate est légèrement diminuée de même que les adénopathies. G. R. 4.840.000 ; Hb 70 ; valeur glob. 0,72 ; G. B. 10.000 ; poly neutro 16 ; éosino 2 ; lympho 70 ; lympho jeunes 6 ; monocytes 6. Métabolisme basal + 27 %.

On suspend le traitement. La malade est revue le 27 juillet : G. R. 4.770.000 ; G. B. 11.400 ; poly neutro 20 ; éosino 1 ; lympho 36 ; grands lympho 20 ; monocytes 23. Métabolisme basal + 24 %.

Le 12 octobre, nouvel examen après un mois de repos à la campagne : la rate et les ganglions ont nettement augmenté de volume. G. R. 3.750.000 ; G. B. 15.400 ; poly neutro 23 ; éosino 1 ; lympho 40 ; grands lympho 18 ; monocytes 18. Métabolisme basal + 35 %.

La malade est alors remise à une cure arsenicale, puis, de février à avril 1938, à la radiothérapie splénique, qui ramène le sang à la normale, mais ne modifie presque pas la splénomégalie. Le 9 juin 1938, alors que la malade présente un excellent état général et sanguin, tout en gardant une splénomégalie massive, on réexamine le métabolisme basal. G. R. 4.800.000 ; Hb 80 ; valeur glob. 0,8 ; G. B. 6.400 ; poly neutro 43 ; éosino 1 ; lympho 17 ; grands lympho 30 ; monocytes 10. Métabolisme basal + 40 %.

Dans les mois suivants, une nouvelle poussée s'installe progressivement et la malade décéda en janvier 1939. En octobre 1938, cette poussée ne fut encore qu'ébauchée. Examen du 18 octobre : G. R. 4.200.000 ; Hb 80 ; valeur glob. 0,9 ; G. B. 8.200 ; poly neutro 31 ; éosino 1 ; lympho 28 ; lympho jeunes 9 ; grands lympho 22 ; lymphoblaste 1 ; monocytes 4 ; myélo neutro 3. Le métabolisme basal fut cependant dès ce moment à + 51 %.

Chez cette malade on n'a jamais noté le moindre signe d'hyperthyroïdie. La lipidémie (7 gr. 20) et la cholestérolémie (1 gr. 70) furent normales. Le glutathion a été dosé le 18 octobre 1938 : glutathion

total 420 mgr. ‰, réduit 400 mgr. ‰, oxydé 20 mgr. ‰. Quotient glutathionémique : 0,05.

En résumé, leucémie lymphatique subleucémique, avec très grosse rate, où le métabolisme basal oscilla durant toute l'évolution de la maladie, autour de + 30 %, mais monta à + 50 % dès l'extrême début de la poussée terminale. La radiothérapie thyroïdienne, essayée pendant peu de temps, a paru influencer favorablement autant le sang que le métabolisme basal. La radiothérapie splénique appliquée plus tard, à l'occasion d'une nouvelle poussée, ramena le sang à l'état normal, par contre n'influença guère ni la splénomégalie ni le métabolisme.

Obs. 2. — M. Ferst..., 64 ans, admis dans le service le 25 mai 1937, est atteint de leucémie lymphatique depuis déjà sept ans. Il n'a subi jusque-là aucun traitement radiothérapique. Il existe une hypertrophie marquée du foie (le bord inférieur à quatre travers de doigt audessous du rebord costal) et surtout de la rate qui est palpable jusque dans la fosse iliaque. Les adénopathies par contre ne sont représentées que par quelques petits ganglions cervicaux et inguinaux. G. R. 3.490.000 ; Hb 75 ; valeur glob. 1,07 ; G. B. 544.000 ; poly neutro 0,25 ; lympho 98,5 ; lympho jeunes 1,25. Métabolisme basal + 58 %.

A partir du 7 juin on soumet le malade à la radiothérapie thyroïdienne. Après six séances, le 2 juillet 1937, l'état clinique est sans changement, la rate en particulier ne semble pas modifiée. G. R. 3.820.000 ; Hb 65 ; valeur glob. 0,85 ; G. B. 340.000 ; poly 4 ; lympho 95 ; lympho jeune 1. Métabolisme basal + 9 % (au lieu de + 58 % avant l'institution du traitement).

Le 9 juillet, après deux nouvelles séances de radiothérapie (huit en tout), alors que l'état clinique reste toujours stationnaire, l'hémogramme se présente de la façon suivante : G. R. 3.930.000 ; G. B. 512.000 ; poly 0,5 ; lympho 93,5 ; lympho jeunes 6.

A cause d'une légère radiodermite, on est obligé d'abandonner pendant près de deux mois les irradiations thyroïdiennes et pendant ce temps le malade ne reçoit que des injections d'héparine contre l'anémie.

Le 20 juillet, alors que l'examen clinique ne décèle aucune modification de la rate ni des ganglions, l'hémogramme montre une nouvelle aggravation : G. R. 3.300.000 ; Hb 75 ; valeur glob. 1,1 ; G. B. 720.000 ; poly 0,5 ; lympho 98 ; lympho jeunes 1,5. Le métabolisme basal est à nouveau remonté à + 45 %.

Le 21 septembre, on note par contre une certaine amélioration des signes hématologiques : G. R. 4.300.000 (sous l'influence de l'hépat-

thérapie) ; Hb 75 ; valeur glob. 0,86 ; G. B. 346.000 ; poly 3 ; lympho 97. Le métabolisme basal est à + 55 %.

A partir de cette date, on institue de nouveau la radiothérapie thyroïdienne. Du 21 septembre au 26 octobre, le malade subit huit séances de rayons X. Comme résultat, on observe plutôt une aggravation de l'état sanguin. 28 octobre, G. R. 4.170.000 ; G. B. 436.000 ; poly 1 ; lympho 94 ; lympho jeunes 5. Métabolisme basal à + 61 %.

En raison de cet échec, nous avons l'intention de recourir à la radiothérapie splénique, mais le malade s'y refuse et nous le perdons de vue pendant près d'un an. C'est en effet seulement vers la fin de juillet 1938 qu'il revient consulter pour des signes de défaillance cardiaque (oedèmes, dyspnée d'effort), qui sont rapidement jugulés par une cure digitalique. La rate, le foie et les ganglions sont restés sans changement depuis un an. 10 août 1938 : G. R. 3.570.000 ; Hb 70 ; valeur glob. 1 ; G. B. 322.000 ; poly neutro 5 ; éosino 1 ; lympho 87 ; lympho jeunes 7. Dès la stabilisation des signes cardiaques, nous instituons la radiothérapie splénique. Bien que la splénomégalie ne diminue que très peu sous l'influence de ce traitement, l'amélioration est déjà au bout d'un mois très manifeste à la lecture de l'hémogramme. 22 août : G. R. 2.900.000 G. B. 30.400 (au lieu de 322.000 avant le traitement) ; poly neutro 11 ; baso 1 ; lympho 80 ; grands lympho 3 ; monocytes 5. La radiothérapie est alors suspendue.

Le 27 septembre (le malade restant toujours sans traitement), les signes cliniques ne sont pas modifiés. L'hémogramme, non plus, n'est pas encore très éloigné du précédent : G. R. 3.000.000 ; Hb 70 ; valeur glob. 1,1 ; G. B. 24.000 ; poly neutro 1 ; lympho 99. Or, le métabolisme basal, qui n'avait pas été mesuré depuis un an, présentait la même élévation qu'alors : + 56 %.

Cependant, 2 mois et demi plus tard (le malade n'avait pas consulté dans l'intervalle) alors que l'examen du sang (15 décembre 1938) indiqua déjà une nouvelle aggravation (G. R. 3.980.000 ; G. B. 56.000 avec 99 % de lympho), le métabolisme basal fut trouvé à + 28 % seulement. Or, l'aggravation hématologique ne fit que s'accentuer et le 13 janvier 1939, on nota déjà : G. R. 4.230.000 ; G. B. 136.000. La chute antérieure du métabolisme n'avait eu par conséquent aucune signification pronostique.

Chez ce malade on n'a jamais mis en évidence le moindre signe clinique de basedowisme. Dans le sang, nous avons noté : lipides totaux 7 gr. 90 ; cholestérol 1 gr. 70 (dosages du 30.5.37). Glutathion total 466 mgr. ‰, oxydé 0 (dosages du 29.9.38).

En résumé, il s'est agi d'une leucémie lymphatique avec splénomégalie massive, mais presque sans adénopathies. Son métabolisme basal fut extrêmement élevé. Sous l'influence d'une radio-

thérapie *thyroïdienne*, celui-ci présenta une chute brusque, mais transitoire ; d'ailleurs cette chute fut en désaccord avec les signes cliniques qui restèrent sans changement et l'état sanguin qui n'accusa qu'une amélioration peu sensible. Tout se passa donc comme si l'irradiation de la thyroïde avait déterminé passagèrement une sidération artificielle des échanges respiratoires, sans influencer leur cause réelle, le processus leucémique ; aussi ce dernier ne tarda pas à les activer à nouveau.

Au contraire, sous l'action de la radiothérapie *splénique*, instituée ultérieurement, l'amélioration sanguine fut manifeste et le taux leucocytaire baissa dans la proportion de 10 à 1. Par contre, la rate ne fut guère modifiée et le métabolisme resta, lui aussi, presque sans changement, du moins pendant toute la durée du traitement. Il baissa beaucoup plus tard, longtemps après l'arrêt de celui-ci, déjà à la fin de la rémission thérapeutique et contrasta ainsi avec l'aggravation nouvelle de l'état sanguin. Cette diminution paradoxale était-elle due à ce que la lymphopoïèse médullaire prenait alors de plus en plus le pas sur celle de la rate ?

Obs. 3. — M. Col..., 64 ans, est suivi depuis le 27 juin 1938. Adénopathies généralisées et volumineuses, apparues il y a un mois ; la rate, très volumineuse, palpable jusque dans la fosse iliaque gauche. G. R. 3.120.000 ; Hb 70 ; valeur glob. 1,1 ; G. B. 262.000 ; poly neutro 1,5 ; lympho 95,5 ; lymphoblastes 3. Aux ponctions du sternum et de la rate réaction lymphoïde intense. Métabolisme basal +50 %. Pas de signes cliniques d'hyperthyroïdie. Glutathion sanguin total 517 mgr. ‰, dont 7 d'oxydé. Quotient glutathionémique : 0,013.

Après 15 jours d'irradiations sur la rate, diminution considérable des adénopathies et aussi, mais à un degré moindre, de la splénomégalie. Le nouvel hémogramme ne montre, par contre, qu'une amélioration insignifiante : G. R. 2.890.000 ; G. B. 240.000 ; poly neutro 1,5 ; lympho 95,5 ; lymphoblastes 3. Or, le métabolisme est, lui, nettement amélioré, comme les adénopathies et la rate ; son élévation n'est plus que de + 39 %. Glutathion total 547 mgr. ‰, dont 0 d'oxydé.

En résumé : leucémie lymphatique typique avec adénopathies généralisées et splénomégalie où le métabolisme, très élevé au début, diminua simultanément avec les ganglions et la rate, alors que le sang ne fut que peu influencé par les rayons X.

OBS. 4. — M. Hug..., 61 ans, est traité pour leucémie lymphatique par radiothérapie splénique et ganglionnaire depuis mars 1937. A la date de la mesure de son métabolisme basal, le 5 avril 1938, le malade vient d'avoir un érysipèle pour lequel il a été admis dans notre service. Il est apyrétique et son état général est satisfaisant. Il présente d'assez volumineuses adénopathies généralisées, surtout cervicales, mais très diminuées par rapport à leur volume initial. Le foie dépasse de trois travers de doigt le rebord costal. La rate par contre, qui, il y a un an, avait été palpable à trois travers de doigt sous les fausses côtes, n'est plus perceptible. G. R. 3.550.000 ; Hb 65 ; valeur glob. 0,9 ; G. B. 80.000 ; poly 7 ; lympho 91,5 ; lymphoblastes 1,5. Métabolisme basal + 40 %. Pas de signes cliniques de Basedow. Lipides sériques 7 gr. 35 ; cholestérol 1 gr. 67.

Cette observation de leucémie lymphatique a ceci de remarquable qu'au moment de l'examen de son métabolisme basal, le malade ne présentait plus de splénomégalie palpable. Le syndrome clinique se réduisait à l'existence d'adénopathies généralisées. Le métabolisme n'en a pas été moins très élevé.

OBS. 5. — M^{me} Marti..., 55 ans, est admise dans le service le 25 mai 1938 pour asthénie extrême, pâleur et gêne respiratoire. Quelques adénopathies cervicales et axillaires insignifiantes. Foie normal ; la rate est juste perceptible sur quatre travers de doigt. La température est subfébrile (37°8). C'est l'examen du sang qui révèle une leucémie lymphatique : G. R. 1.360.000 ; Hb 30 ; valeur glob. 1,1 ; G. B. 220.000 ; poly 10 ; lympho 66 ; grands lympho 20 ; lympho jeunes 4. La ponction sternale montre un envahissement complet de la moelle par la réaction lymphoïde. Métabolisme basal + 25 %. Aucun signe clinique de Basedow. Lipides totaux 7 gr. 37 ; cholestérol 2 gr. 10. Glutathion total 197 mgr. ‰ ; glutathion oxydé 0.

Dans les jours qui suivent, l'état de la malade s'aggrave rapidement, l'anémie et l'essaimage lymphocytaire dans le sang périphérique s'accroissent simultanément. Elle quitte l'hôpital sur sa demande dans un état cachectique.

En résumé : observation d'une leucémie lymphatique vraie, mais presque sans atteinte des ganglions ni de la rate et à point de départ essentiellement médullaire. Son métabolisme basal, bien que relativement élevé, le fut à un degré bien moindre (surtout si l'on tient compte de la température subfébrile de la malade) que dans n'importe quelle autre leucémie lymphatique accompagnée d'adénopathies ou de splénomégalie, exceptées celles qui furent examinées en période de rémission thérapeutique.

OBS. 6 : *Subleucémie à monocytes*. — M. Dur..., 30 ans. Très volumineuses adénopathies généralisées superficielles et abdominales. La rate descend jusqu'à la ligne ombilicale. Le foie est normal. G. R. 4.420.000 ; Hb 75 ; valeur glob. 0,8 ; G. B. 12.600 ; poly neutro 51 ; éosino 2 ; baso 2 ; lympho 16 ; monocytes 29. Aux ponctions du sternum et de la rate, réaction lympho-monocytaire. Métabolisme basal à + 39 %. Le malade ne présentait aucun signe clinique d'hyperthyroïdie ou de sympathicotonie. Lipides totaux 6 gr. 10 ; cholestérol 1 gr. 20. Glutathion total 509 mgr. ‰, dont 24 mgr. ‰ d'oxydé. Quotient glutathionémique 0,05 (dosages du 18.5.38).

Dès son entrée dans le service (18.5.1938), le malade est soumis à la téléradiothérapie. Un mois et demi plus tard (après 12 séances), un nouvel examen (1^{er} juillet) montre une amélioration considérable avec fonte partielle des adénopathies et de la rate. G. R. 3.840.000 ; Hb 65 ; valeur glob. 0,8 ; G. B. 4.200 ; poly neutro 60 ; lympho 10 ; grands lympho 12 ; monocytes 18. Métabolisme basal + 16 % seulement. On refait alors un dosage du glutathion sanguin : total 287 mgr. ‰ ; oxydé 0 (6.7.38).

En résumé, subleucémie à monocytes, où le métabolisme basal, considérablement élevé au début, baissa en même temps que diminuèrent sous l'influence des rayons X, la mononucléose sanguine mais aussi les adénopathies et la rate.

OBS. 7 : *Subleucémie à monocytes*. — M^{me} Pic..., 66 ans, est admise dans notre service le 30 mars 1938. Quelques petits ganglions sous-maxillaires et cervicaux et surtout une très volumineuse rate qui, en dedans, atteint la ligne médiane et, en bas, descend jusqu'au pubis. Le foie dépasse de quatre travers de doigt le rebord costal. G. R. 2.850.000 ; Hb 60 ; valeur glob. 1 ; G. B. 9.600 ; poly neutro 27 ; lympho 3 ; grands lympho 32 ; monocytes 38. Aux ponctions d'organes, réaction lympho- et monocyttaire intense de la rate (94 % du pourcentage) et du foie, mais réaction subnormale du sternum sans aucun envahissement lymphatique. Métabolisme basal + 29 % (en apyrexie complète). Comme les autres malades, celle-ci ne présentait aucun signe clinique de Basedow. Lipides totaux 6 gr. 10 ; cholestérol 1 gr. 20 (22.3.38).

En résumé, subleucémie à monocytes avec une leuco- et monocytose périphérique relativement modérée mais avec une splénomégalie massive. Le métabolisme basal fut assez élevé.

Conclusions.

1^o Comme dans les myélomatoses, le métabolisme basal des leucémies lymphatiques ne relève certainement pas d'un *goître exophtalmique* coexistant, dont on n'a jamais pu déceler le moindre signe clinique.

2^o C'est donc encore dans le *processus leucémique* lui-même que nous devons chercher une explication à l'augmentation des échanges respiratoires :

a) Le taux global des leucocytes n'intervient pas à lui seul (tabl. III) :

TABLEAU III.

Globules blancs	Métab. basal %	Globules blancs	Métab. basal %	Globules blancs	Métab. basal %
4.200	+16	15.400	+35	240.000	+39
6.400	+40	24.000	+56	262.000	+50
8.200	+51	24.600	+29	346.000	+55
9.600	+29	34.000	+35	436.000	+61
10.000	+27	56.000	+28	544.000	+58
11.400	+24	80.000	+40	720.000	+45
12.600	+39	220.000	+25		

Le métabolisme basal comparé aux taux des globules blancs dans les leucémies lymphatiques.

Outre que ces quelques chiffres ne décèlent aucun parallélisme avec le métabolisme basal, on est frappé par les taux élevés de celui-ci dans quelques cas, malgré une leucocytose normale ou subnormale. Il s'agissait alors toujours de formes soit avec une splénomégalie massive (obs. 1 et 7), soit une splénomégalie moins développée mais avec de très volumineuses adénopathies (obs. 6).

b) par rapport aux taux des lymphocytes (y compris les lymphoblastes, en général très peu nombreux), la concordance est également très imparfaite (tabl. IV) :

TABEAU IV.

Mono-nucléaires	Métab. basal	Mono-nucléaires	Métab. basal	Mono-nucléaires	Métab. basal
1.680 (L. et Mono)	+16	11.700	+35	236.400	+39
3.650	+40	21.400	+29	258.000	+50
4.920	+51	23.760	+56	335.600	+55
5.670 (L. et Mono)	+39	32.300	+35	431.600	+61
6.380	+24	55.440	+28	684.000	+45
7.000 (L. et Mono)	+29	74.400	+40	722.370	+58
7.600	+27	198.000	+25		

Le métabolisme basal comparé aux taux des mononucléaires dans les leucémies lymphatiques.

Là, où malgré une faible lymphocytose, il existait une augmentation considérable des échanges gazeux, il s'est encore agi de cas avec splénomégalie ou avec adénopathies volumineuses ; c'étaient les mêmes que ceux déjà signalés à propos de la leucocytose (obs. 1, 6 et 7).

c) Comme dans les leucémies myéloïdes, c'est encore surtout l'hyperplasie des organes hématopoïétiques extra-médullaires et en particulier celle de la rate qui conditionne l'augmentation des combustions. D'une part en effet, cette augmentation a été observée toutes les fois qu'il existait une importante hypertrophie ganglionnaire et surtout splénique, alors même, que sous l'action des rayons X, le sang périphérique était redevenu transitoirement subnormal (obs. 1) ou s'était du moins très amélioré par rapport au début (obs. 2) ; en outre, dans les deux subleucémies à monocytes, le métabolisme de base, relativement élevé, a contrasté avec l'atteinte peu marquée du sang, ce qui n'a pu s'expliquer que par la splénomégalie et l'énorme volume des adénopathies dans l'un et l'extrême hypertrophie de la rate dans l'autre cas.

D'autre part, nous avons observé le métabolisme le plus bas de toutes nos leucémies *non traitées*, dans une forme lymphatique qui était presque dépourvue de ganglions et de splénomégalie

(obs. 5) et où la production anormale des lymphocytes était essentiellement localisée au niveau de la moelle osseuse.

Par conséquent, comme dans les leucémies myéloïdes (qui ne sont en général que partiellement « myélogènes »), un métabolisme basal élevé ne s'observe que dans les cas avec hyperplasie des organes hématopoïétiques extra-médullaires.

La leucopoïèse *médullaire* ne l'influence guère et c'est pour quoi les leucémies *exclusivement myélogènes*, qu'elles soient myéloïdes ou lymphatiques, s'accompagnent d'un métabolisme basal moins élevé que toutes les autres leucémies. Ceci n'est nullement une simple conséquence de l'anémie aplastique co-existante, apanage fatal de tout envahissement médullaire. Car, si ces anémies ont tendance à abaisser les échanges gazeux (voir plus loin le chapitre « Anémies »), elles ne le font que très modérément et insuffisamment pour agir d'une façon importante sur le métabolisme global des leucémies. En outre, même en cas d'hyperplasie de la rate et des ganglions, la moelle est, elle aussi, presque toujours envahie ; aussi la plupart des leucémies s'accompagnent-elles d'un certain degré d'anémie et pourtant on y observe des métabolismes souvent très élevés.

Le fait que dans la grande majorité des cas de leucémie les divers centres (moelle, rate, foie, ganglions) *collaborent* à la leucopoïèse, tout en intervenant à un degré variable pour chacun d'entre eux, explique peut-être la différence des taux de métabolisme basal observés dans des cas cliniques apparemment très voisins les uns des autres (comparer par ex. les obs. 1 et 2). Les échanges gazeux seront en effet d'autant plus élevés, que la part de la moelle osseuse dans la leucopoïèse sera plus faible ; ils seront relativement modérés, si malgré la présence d'une grosse rate ou de ganglions, c'est la moelle qui constitue le foyer principal du processus leucémique. C'est pour la même raison aussi, que la mesure du métabolisme basal ne peut avoir aucune valeur pronostique, car elle ne permet pas de prévoir la part que l'activité médullaire prendra ultérieurement dans la production leucémique.

3° *Influence du traitement.* — Les conclusions sont les mêmes que pour les myéloses : la radiothérapie ne modifie le métabolisme que si elle diminue les ganglions et la rate.

Les irradiations du corps thyroïde ont eu une action favorable sur le sang et sur le métabolisme dans un cas de subleucémie

(obs. 1) ; elles furent par contre entièrement inefficaces dans un autre cas (leucémie vraie, obs. 2), alors que celui-ci a été plus tard rapidement amélioré par la radiothérapie splénique.

C. LYMPHOMATOSES ALEUCÉMIQUES.

L'hypothèse du rôle presque exclusif joué dans les modifications des échanges gazeux par la leucopoïèse extra-médullaire et surtout splénique a trouvé une confirmation véritablement expérimentale dans ce qui nous a été donné à observer dans les crypto-leucémies.

OBS. 1 : *Crypto-leucémie ganglionnaire*. — M^{me} Peuv..., 68 ans, entre dans le service le 9 mai 1938. Adénopathies généralisées apparues il y a six mois au niveau des aines et ayant évolué depuis rapidement en étendue et en volume. Amaigrissement marqué. Température subnormale.

Foie normal ; rate palpable aux inspirations profondes sous le rebord costal. G. R. 4.345.000 ; Hb 75 ; valeur glob. 0,8 ; G. B. 6.000 ; poly neutro 68 ; éosino 2 ; métamyélo 5 ; lympho 10 ; monocytes 15.

Myélogramme : poly neutro 9, éosino 0,5 ; métamyélo 12 ; myélo neutro 9,5 ; promyélo 3 ; hémohistio 1 ; hémocyto 0,5 ; pronormo 6 ; normoblastes 4,5 ; lympho 2 ; lympho jeunes monocytoïdes 34 ; monocytes 18. Nombreux éléments par champ (25 à 35). Moelle riche, envahie par des lympho mais non étouffée par eux.

Adénogramme : Végétation lymphoblastique des ganglions avec maximum au niveau des ganglions inguinaux. De très nombreuses mitoses. Aspect leucémoïde typique.

Métabolisme basal : + 23 %. Dans le sang : lipides totaux 9 gr. 02, cholestérol 3 gr. Glutathion total 190 mgr. ‰, dont 4 mgr. ‰ d'oxydé. Quotient gluathionémique : 0,02.

La malade est mise à la radiothérapie ganglionnaire. Son état général continue cependant à s'aggraver. Elle devient fébricitante et tombe dans une cachexie progressive qui fait suspendre le traitement dès les premières séances. Les ganglions ont plutôt tendance à augmenter et c'est presque moribonde que la malade quitte le service sur sa demande.

En résumé, lymphomatose aleucémique ganglionnaire et faiblement médullaire, à évolution subaiguë. Le métabolisme basal y fut légèrement augmenté.

OBS. 2 (1) : *cryptoleucémie spléno-hépatique*. — M^{me} Del..., 72 ans, est suivie par le Dr Emile-Weil depuis décembre 1929 pour splénomégalie. L'examen du sang montra dès le début une légère mononucléose (47 %) mais sans augmentation du taux leucocytaire global (5.400). Très améliorée par la radiothérapie, poursuivie avec des interruptions jusqu'à 1932, la malade n'est revue qu'en juin 1937 dans un état général excellent, mais avec une rate à nouveau volumineuse, atteignant la ligne ombilicale. Des ponctions d'organes, refaites à ce moment, montrent une prolifération lymphocytaire intense au niveau de la rate et du foie et aboutissent au diagnostic de crypto-leucémie spléno-hépatique. Depuis 1937, la malade fait à plusieurs reprises des séjours prolongés dans notre service. C'est en 1938 que nous pratiquons les premières mesures de métabolisme basal : le 24 mai 1938, on le trouve augmenté de + 39 % (en apyrexie complète). La malade est alors sans traitement radiothérapique depuis plusieurs mois. La rate descend jusqu'à l'ombilic et atteint en dedans la ligne médiane. Pas de ganglions. Foie normal. G. R. 4.000.000. Hb 85 ; valeur glob. 1 ; G. B. 5.600 ; poly neutro 50 ; lympho 25 ; grands lympho 15 ; monocytes 10. De nouvelles ponctions d'organes pratiquées fin avril ont confirmé le diagnostic de crypto-leucémie.

Le 2 novembre 1938, on fait une nouvelle mesure des échanges gazeux au lit de la malade et à deux reprises. Métabolisme basal + 27 %. G. R. 4.270.000. Hb 85 ; valeur glob. 1,2 ; G. B. 6.400 ; poly neutro 63 ; lympho 29 ; monocytes 8.

Chez cette malade on a pratiqué plusieurs fois des dosages de lipides et de glutathion sanguin. Le 16 juin 1937 : lipides totaux 7 gr. 60 ; cholestérol 1 gr. 90. Le 29 mars 1938 : lipides totaux 6 gr. 37 ; cholestérol 1 gr. 50. Le glutathion sanguin a été dosé le 24 mai 1938 : total total 551 mgr. 7 ‰, dont 50 mgr. d'oxydé, quotient : 0,1 ; le 23 juin 1938 : total 414 mgr. ‰, dont 29 mgr. d'oxydé, quotient : 0,07 ; le 9 novembre 1938 : total 393 mgr. ‰, dont 63 mgr. d'oxydé, quotient : 0,19.

En résumé, lymphomatose chronique spléno-hépatique aleucémique avec métabolisme variable mais toujours très au-dessus de la normale.

OBS. 3 : *crypto-leucémie splénique*. — M^{me} Longu..., 64 ans, entre dans le service fin septembre 1938, pour bronchite aiguë. Dans les antécédents : un abcès froid de l'omoplate, guéri après fistulisation

1. Cette observation a fait l'objet d'une communication de MM. P. EMILE-WEIL, P. ISCH-WALL et Mme S. PERLÈS à la Société d'Hématologie le 5 juillet 1937.

en 1911 et une tumeur blanche du genou droit ayant nécessité l'amputation en 1919. Dans les dernières années, plusieurs épisodes bronchitiques. A l'examen : sibilances aux deux bases pulmonaires. Baciloscopie négative. A la radiographie, nombreux nodules calcifiés trahissant une ancienne tuberculose fibreuse.

L'épisode fébrile aigu présenté par la malade à son entrée, rétro-cède en quelques jours. La température devient normale, toux et expectoration cessent.

Dès le début cependant, la pâleur cireuse et l'asthénie marquée de la malade nous ont amené à faire un examen du sang qui décéla une anémie grave. D'autre part on trouva le foie hypertrophié, dépassant de trois travers de doigt le rebord costal. La rate fut palpable jusqu'à un travers de doigt au-dessous de l'E. I. A S. et en dedans à trois travers de doigt de l'ombilic. Pas d'adénopathies. G. R. 3.380.000 ; Hb 60, valeur glob. 0,8 ; 0,7 % d'hématies granuleuses ; anisocytose avec anisochromie ; G. B. 3.200 ; poly 50 ; éosino 1 ; lympho 5 ; grands lympho 36 ; monocytes 8.

Myélogramme : Poly neutro 31, éosino 1 ; métamyélo 2 ; myélo neutro 14 ; éosino 1 ; promyélo 4 ; hémohistio 2 ; cellules du type hémocyto 7 ; normoblastes 13 ; promégalo blastes 14 ; mégalo blastes 3 ; lympho 3 ; grands lympho 3 ; lymphoblaste 1 ; plasmocyte 1. Pourcentage élevé de cellules anormales du type hémocytoblastique. Lame pauvre indiquant une moelle hypoplastique.

Splénogramme : poly neutro 4 ; myélo neutro 2 ; hémocyto 2 ; lympho 2 ; grands lympho 65 ; monocytes 10 ; lympho jeunes nucléolés 15 (92 % de mononucléaires). Lame riche (15 à 20 éléments par champ) avec aspect lymphocytaire marqué. Métabolisme basal + 40% (le 20 octobre) et + 50 % (le 2 novembre) [examens pratiqués au lit de la malade, en apyrexie complète]. La malade présentait quelques signes manifestes de déséquilibre neuro-végétatif : une extrême émotivité et instabilité, un regard inquiet et brillant, de la tachycardie autour de 90. Il n'y avait par contre pas de goitre. Glutathion sanguin total : 248 mgr. ‰, réduit 194 mgr. ‰ oxydé 54 mgr. ‰ ; quotient glutathionémique 0,28 (dosages du 31 octobre 1938).

En résumé, il s'est agi d'un cas de splénomégalie isolée avec anémie chez une femme âgée, à antécédents de tuberculose ostéo-articulaire. La réaction presque exclusivement lymphoïde de la rate nous fit ranger celle-ci dans le cadre des lymphomatoses spléniques. Le métabolisme basal y a été considérablement élevé.

OBS. 4 : *crypto-leucémie spléno-hépatomédullaire*. — M. Maz..., 80 ans. Splénomégalie massive avec pôle inférieur descendant au-

dessous de l'E. I. A. S. Le foie dépasse en bas de trois travers de doigt les fausses côtes. Pas d'adénopathies. Apyrexie complète. G. R. 2.740.000. Hb 65, valeur glob. 1,2 ; G. B. 6.400 ; poly neutro 46 ; éosino 1 ; métamyélo 3 ; lympho 6 ; grands lympho 33 ; monocytes 11.

Myélogramme : poly neutro 6 ; métamyélo 2 ; myélo 1 ; normoblaste 0,5 ; lympho jeunes 80,5, adultes 9 ; monocyte 1,30 à 50 cellules par champ. Rares mitoses de lymphocytes. Moelle typique de leucémie lymphatique.

Splénogramme : poly neutro 4,5 ; métamyélo neutro 5 ; éosino 0,5 ; lympho adultes 1,5 ; lympho jeunes nucléolés 82 ; monocytes 6,5. 30 à 50 éléments par champ. Rate typique de leucémie lymphatique.

Hépatogramme : poly neutro 6 ; lympho adultes 14, jeunes 77 ; monocytes 3. Cellules hépatiques sur les bords et en queue de la préparation. Aspect de leucémie lymphatique.

Métabolisme basal + 38 %. Il n'existait aucun signe d'hyperthyroïdie. Lipides sériques 6 gr. 75, cholestérol 1 gr.

En résumé, lymphomatose aleucémique spléno-hépto-médullaire. Métabolisme basal élevé.

OBS. 5 : *crypto-leucémie aiguë médullaire*. — L'enfant Ripp..., 7 ans 1/2, est amené à la consultation du Dr Emile-Weil le 1^{er} juin 1938 pour anémie avec asthénie extrême, apparues depuis quinze jours à la suite d'une angine. L'enfant est très pâle ; il présente une température vespérale à 38° 5. A l'examen on ne palpe ni le foie ni la rate. Pas de ganglions. Gorge normale. Pas de tendance hémorragique. G. R. 1.400.000 ; Hb 40 ; valeur glob. 1,4. Anisocytose marquée ; G. B. 4.200 ; poly neutro 4 ; lympho 12 ; grands lympho 30 ; lymphoblastes 34 ; monocytes 20.

Temps de saignement 4' ; temps de coagulation 12' ; lacet négatif.

Myélogramme : nappe de cellules blastiques (100 éléments par champ) de dimensions de grands lymphocytes avec un gros noyau nucléolé, et un protoplasme bleuté, surtout sur les bords. Certaines de ces cellules ont nettement le type de lymphocytes. Mitoses peu nombreuses. 1 à 3 % d'hématies nucléées. Aspect de leucémie aiguë.

Métabolisme basal : + 5 % seulement.

L'état de l'enfant s'aggrave rapidement, malgré transfusions et hépatothérapie. Les parents retournent avec lui en province et nous le perdons de vue.

En résumé : leucose aiguë à tendance lymphoblastique, aleucémique et exclusivement médullaire, avec anémie grave. Malgré l'extrême instabilité thermique, le métabolisme basal fut entièrement normal.

Conclusions.

Des cinq observations de lymphomatose aleucémique se dégagent les conclusions suivantes :

Le métabolisme basal a été trouvé considérablement augmenté dans tous les cas de crypto-leucémie où l'hyperplasie lymphatique était localisée ou du moins prédominante au niveau de la rate (obs. 2, 3, 4). Il a été un peu moins élevé dans un cas de lymphomatose ganglionnaire (obs. 1) et il fut entièrement normal dans la leucose médullaire pure malgré le caractère aigu de l'affection et l'existence d'une fièvre oscillante.

Par conséquent, comme dans les leucémies vraies, intervient presque seule la leucopoïèse extra-médullaire (surtout splénique) et, à un degré infiniment plus faible, l'essaimage périphérique. L'activité leucopoïétique de la moelle osseuse par contre ne semble pas exercer une influence quelconque sur l'intensité des combustions.

D. — LE MÉTABOLISME BASAL DANS LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES LEUCÉMIES.

L'augmentation constante du métabolisme basal dans les leucémies et les crypto-leucémies peut être avantageusement utilisée dans le diagnostic différentiel de ces affections, certes pas dans les formes typiques avec hémogramme caractéristique, mais dans toutes celles où l'aspect du sang est voisin de la normale et où il s'agit de rechercher la cause d'une splénomégalie solitaire ou d'adénopathies plus ou moins étendues, en somme dans tous les cas de crypto- et de subleucémie.

a) *Splénomégalias isolées.* — Nous verrons plus bas que les grosses rates inflammatoires solitaires ne déterminent aucune élévation des échanges gazeux. Par conséquent il sera bon de pratiquer la mesure du métabolisme en présence de toute splénomégalie d'origine inconnue et l'on pensera à une rate leucosique si ce dernier est trouvé augmenté (en l'absence de fièvre et à condition comme nous verrons plus loin, qu'il n'y ait ni ictère ni hémorragie récente).

b) *Adénopathies isolées.* — Bien qu'à un degré moindre, le métabolisme basal des lymphomatoses ganglionnaires est également augmenté.

a) Ce fait peut avoir de l'intérêt pour le diagnostic différentiel avec les adénites tuberculeuses. Deux de ces dernières, examinées par nous, ont en effet présenté un métabolisme au-dessous de la normale :

Obs. 1. — M^{me} Desch..., 37 ans. Volumineuse adénite sous-angulo-maxillaire gauche, adhérente à la peau et en profondeur, apparue insidieusement depuis un mois et ayant fini par déformer entièrement le cou. Pas d'antécédents pathologiques, sauf un éthylisme manifeste. Température subfébrile (38°). Rien de pulmonaire. Foie et rate normaux, de même que l'examen de sang et le myélogramme. La ponction ganglionnaire ramène du caséum. Métabolisme basal — 13 % (30 avril 1938).

Obs. 2. — M. Bla..., 40 ans. Très volumineuse adénopathie cervicale droite. Rien dans les antécédents ni à l'examen général. Température subfébrile (37°5, 38°). G. R. 3.910.000 ; G. B. 17.200 ; poly 88. La ponction ganglionnaire ramène du pus caséux. Métabolisme basal — 11 % (2 juin 1938).

Cependant, si un métabolisme basal normal ou abaissé permet d'éliminer la nature leucosique d'une adénopathie, il ne s'oppose pas au même degré à l'hypothèse d'une lymphogranulomatose maligne qui peut en effet donner, comme nous verrons plus loin, les métabolismes les plus variés.

c) *Splénomégalie et adénopathies.* — Il existe enfin un syndrome où les deux symptômes coexistent, et où, bien plus, le sang périphérique peut donner un aspect leucémoïde et pourtant l'affection est bénigne et rétrocede rapidement. Nous pensons à l'adéno-lymphoïdite bénigne aiguë. C'est dans un cas seulement de cette affection que nous avons eu l'occasion de mesurer le métabolisme basal. Il a été trouvé voisin de la normale (13 %), par conséquent inférieur à tous ceux observés dans nos divers cas de leucémie et de crypto-leucémie.

Obs. (1). — M. Jeul..., 15 ans, est hospitalisé dans notre service le 10 mai 1938 pour adénopathies généralisées apparues huit jours auparavant à la suite d'une lésion impétigineuse de la face. Pas d'angine, pas de prurit généralisé. Poumons, cœur, foie normaux. Par contre,

1. Cette observation a été communiquée à la Société d'Hématologie par MM. P. EMILE-WEIL et A. ASCHKENASY le 5 juillet 1938.

la rate dépasse de deux travers de doigt le rebord costal. G. R. 4.660.000 ; Hb 80 ; valeur glob. 0,8 ; G. B. 8.000 ; poly neutro 32 ; éosino 5 ; métamyélo 2 ; lympho 6 ; grands lympho 13 ; monocytes 42.

Myélogramme : Réaction monocytaire nette (34 %) sans être du type leucémique.

Adénoграмme : Aspect leucémoïde mais les éléments sont moins abondants et moins serrés que dans une leucémie.

Le séro-diagnostic de PAUL et BUNNELL est négatif. Métabolisme basal + 13 %.

L'évolution fut des plus bénignes et, au bout de dix jours, les adénopathies disparurent presque entièrement, de même que la splénomégalie et la mononucléose sanguine.

On conçoit l'intérêt de cette observation. Bien que l'angine à monocytes et les syndromes lympho-monocytaires curables soient à l'ordre du jour et que l'on doit y penser en présence de toute poly-adénopathie avec splénomégalie d'apparition récente, leur diagnostic avec la leucémie lymphatique n'est pas toujours aisé et ceci même malgré les ponctions couplées de sternum, de rate et de ganglions (en effet l'infiltration lymphoïde de ces organes peut aller jusqu'à prendre une allure leucémoïde), malgré aussi le test sérologique de la réaction de Paul et Bunnell qui fait défaut dans bien des cas (dont le nôtre). Un métabolisme normal ou sub-normal sera alors certainement un argument de poids contre le diagnostic de leucose.

CHAPITRE II

LES MYÉLOMES

C'est à dessein que nous faisons directement suivre le chapitre des leucémies par une courte étude du métabolisme basal dans les myélomes. On connaît en effet les liens qui unissent les deux affections et surtout les myélomes d'une part et les crypto-leucémies médullaires d'autre part. Dans les deux il y a végétation d'éléments blancs anormaux au niveau de la moelle osseuse : cellules du type plasmocytaires ou myélocytaire dans le premier cas, lympho- ou myélocytes pathologiques dans le second. Par analogie avec les crypto-leucémies médullaires, le métabolisme basal du myélome ne devrait pas être modifié. Il en est en effet ainsi, comme nous ont prouvé deux observations personnelles de plasmocytome.

I. — Historique.

Très rares sont les auteurs qui ont pensé à examiner les échanges respiratoires dans les myélomes. Quelques-uns les trouvent augmentés. Magnus-Lévy met très justement en doute ces résultats car il les attribue à l'existence d'une résolution musculaire insuffisante qui s'explique facilement chez ces malades, atteints en général de fractures multiples.

II. — Clinique.

OBS. 1. — M^{me} L..., 40 ans, adressée au D^r EMILE-WEIL le 21 juillet 1938, a présenté une fracture spontanée au niveau des côtes. Asthénie progressive avec anémie. Pas de tumeurs ni de déformations osseuses ni d'autres fractures. Pas de splénomégalie. G. R. 2.640.000 ; Hb 55 ; valeur glob. 1,04 ; G. B. 3.400 ; poly neutro 41 ; éosino 3 ; lympho 34 ; grands lympho 9 ; monocytes 11 ; plasmocytes 0,5 ; métamyélo 1,5. Vu un normoblaste. Anisocytose avec mégalo- et poikilocytose.

Myélogramme : Lame très riche, totalement envahie par des éléments plasmocytoïdes de tous aspects et de toutes tailles. Plasmocytome.

Albumines sériques normales. Pas d'albumine de Bence-Jones.

Le métabolisme basal mesuré alors au lit de la malade est de 0 %.

OBS. 2. — M^{me} Schill..., 66 ans, entre dans notre Service le 15 octobre 1938 pour asthénie et douleurs thoraciques. A l'examen, on décèle une fracture de côte survenue sans le moindre traumatisme. Rien par ailleurs. G. R. 3.130.000 ; Hb 70 ; valeur glob. 1,1 ; G. B. 6.600 ; poly neutro 72 ; éosino 1 ; lympho 6 ; grands lympho 12 ; monocytes 9 ; anisocytose légère sans mégaloctose. Anisochromie avec hypochromie. Poikilocytose avec quelques ovalocytes et hématies piri-formes.

Myélogramme : Moelle envahie par éléments plasmocytoïdes. Plasmocytome.

Dans le sérum sanguin : albumines totales et rapport S/G normaux. On ne décèle pas d'albumine de Bence-Jones dans les urines. Le métabolisme basal fut de + 13 % (au lit de la malade).

CHAPITRE III

LES POLYGLOBULIES ESSENTIELLES

I. — Historique.

Dans la littérature (assez abondante sur ce sujet) le désaccord règne et sur le fait même de l'augmentation du métabolisme basal dans les polyglobulies et sur l'interprétation de ce phénomène.

SENATOR, LOEWY et SILBERGLEIT le trouvent augmenté. GORDON (1909) observe dans trois cas un métabolisme normal. Pour MOHR, il était augmenté dans un cas. SCHILL (1921) conclut (en joignant aux observations des auteurs précités trois cas personnels) à une augmentation dans la majorité des polyglobulies. GRAFE (1923), par contre, ne trouve que neuf cas d'augmentation sur 29 mesures rapportées dans la littérature. Cependant le même auteur a noté dans trois cas personnels un métabolisme basal de + 33 %, de + 34 % et de + 42 %. Enfin DE WAALE, VAN DE VELDE et BRAYEY (1936) le trouvent normal dans deux cas.

Même discordance dans l'interprétation de cette augmentation, inconstante selon la majorité des auteurs. Est-elle due à l'augmentation de la consommation de l'oxygène par les cellules de l'organisme à la suite de l'afflux exagéré du sang (SENATOR) ? Ou bien à un surcroît de travail du cœur par suite de l'augmentation de la masse sanguine et de la tension artérielle (LOEWY) ? Ou à un processus anormalement actif de régénération sanguine (ITAMI) ? Certains enfin admettent simplement que l'augmentation du nombre des globules rouges entraîne par cela même une absorption, donc consommation exagérée d'oxygène. Et pourtant cette dernière hypothèse de l'action exclusivement quantitative des globules rouges adultes est battue en brèche par divers auteurs : TANGL (cité par MOSSE) ne décele aucune modification dans la consommation de l'oxygène chez un polycythémique

après une saignée de 500 cc. ENGEL (1912) constate une production augmentée de CO_2 chez un ancien polyglobulique, même après retour du taux globulaire à la normale. BURGER et HUFSCMID (1929) signalent l'absence de toute variation du métabolisme basal après la transfusion. Enfin, du point de vue expérimental, WARBURG (1909) ne trouve aux globules rouges *in vitro* que des besoins infimes en oxygène.

L'action de la glande thyroïde dans la genèse des polyglobulies a été également envisagée par divers auteurs ; elle semble en effet jouer un certain rôle dans l'érythropoïèse : SCHERMAN (1928) note une augmentation du taux des globules rouges chez des lapins nourris au corps thyroïde. KHMARA une anémie constante chez des chiens thyroïdectomisés. Les extraits de glande thyroïde produisent une excitation de la moelle osseuse, démontrée par l'histologie (Ollino 1912, Marcel DUBOIS 1917, Alois WASER 1918, KIYOSHA FURUYA 1924). En clinique humaine de nombreux auteurs se sont attachés à préciser les particularités de l'héogramme dans les hyperthyroïdies : KOCHER (1903), n'observe aucune modification des globules rouges, HUBBLE (1933) par contre, de même que BOROS et CZONICZER (1935) signalent l'exagération fréquente de l'érythropoïèse, contrastant avec la fréquence des anémies dans les myxœdèmes. Parallèlement J. BOROS (1935) trouve de l'hypothyroïdisme dans quelques cas d'anémie pernicieuse, de même que MENDERSHAUSEN (1925) qui décèle chez douze sujets morts d'anémie de Biermer une atrophie de la glande thyroïde. Certains auteurs vont même jusqu'à des déductions thérapeutiques : H. ZONDEK utilise le premier les extraits thyroïdiens dans le traitement des anémies. DAMBLÉ signale un cas d'anémie pernicieuse qui, réfractaire au foie, a très bien réagi à un traitement combiné, thyroïdien et hépatique. G. MANSFELD enfin (1938), reprenant la question de l'action érythropoïétique de la thyroïde, conclut à l'existence d'une hormone thyroïdienne myélotrope, distincte de la thyroxine.

II. — Clinique.

Nos investigations personnelles sur le métabolisme basal dans les polycythémies ont porté sur cinq cas dont quatre ont pu être suivis par nous pendant de nombreux mois, ce qui a permis des déductions suffisamment étayées.

OBS. 1. — M. Lech..., 49 ans, est un polyglobulique de longue date déjà traité par la phénylhydrazine dans le service du professeur FRIESSINGER en 1935 (1). Passagèrement amélioré par le traitement, il consulte le Dr EMILE-WEIL le 23 novembre 1937 à cause de la reprise des troubles fonctionnels (dyspnée, céphalée).

A l'examen : poumons et cœur normaux. Foie dépassant de trois travers de doigt les fausses côtes. La rate, par contre, est à peine perceptible dans les fortes inspirations. T. A. (Vaquez) : 12 1/2-8. Albuminurie 1 gr. 75 ; G. R. 8.120.000 ; Hb 130 ; valeur glob. 0,8 ; G. B. 8.600 ; poly neutro 77 ; mononucléaires 23.

Myélogramme : Poly neutro 10 ; éosino 2 ; métamyélo 4 ; myélo neutro 12 ; promyélo 2 ; hémohistio 1 ; hémocyto 4 ; promégalo 4 ; mégalo 11 ; pronormo 14 ; normo 29 ; lympho 2 ; monocytes 4 ; plasmo-cyte 1. Globules rouges très nombreux en contact les uns des autres. Lame très riche en éléments. Aspect érythroblastique intense avec mégaloblastose. Nombreuses mitoses. Métabolisme basal + 68 % (en apyrexie complète).

Le malade est mis au traitement par injections intra-musculaires de thorium X, dont il reçoit 200 microgrammes une fois par semaine. Après huit injections, l'amélioration est considérable : la dyspnée a disparu, la coloration du visage a bien diminué.

21 avril 1938 : G. R. 5.800.000 ; Hb 105 ; valeur glob. 0,9 ; G. B. 9.000.

Myélogramme : Poly 31 ; métamyélo 7 ; myélo neutro 26 ; hémocyto 2 ; normoblastes 18 ; mégaloblaste 1 ; lympho 2 ; grands lympho 9 ; monocytes 4. Lame normalement riche en éléments et sans hyperplasie cellulaire comme la première. Reste une réaction érythroblastique sans mitoses et une réaction myéloïde normale. Le chiffre des cellules lymphoïdes est plus élevé qu'habituellement. L'aspect de moelle polyglobulique n'existe plus ici. Métabolisme basal + 25 %.

Après deux nouvelles injections de thorium X, le traitement est arrêté. 27 mai : G. R. 4.940.000 ; Hb 90 ; valeur glob. 0,9 ; G. B. 6.200. Métabolisme basal + 27 %.

La rémission thérapeutique n'est que de courte durée, car dès la mi-juin on observe une nouvelle tendance à la polyglobulie. 11 juin 1938 : G. R. 5.320.000 ; Hb 95 ; valeur glob. 0,8 ; G. B. 5.400.

Myélogramme : poly neutro 18 ; éosino 1 ; métamyélo 17 ; myélo neutro 30,5 ; éosino 1 ; promyélo 2 ; hémohistio 0,5 ; hémocyto 1 ; pronormo 2 ; normoblastes 24 ; lympho 1,5 ; monocyte 1 ; plasmo-cyte 0,5. Lame plus riche qu'à la ponction précédente mais encore pas d'aspect polyglobulique.

1. Son observation a d'ailleurs été rapportée par MM. N. FRIESSINGER et M. GAULTIER à la Société d'Hématologie le 5 mai 1937.

Dans les semaines qui suivent, la rechute s'accroît. 9 juillet : G. R. 5.900.000 ; Hb 100 ; valeur glob. 0,8 ; G. B. 6.000. Métabolisme basal + 14 %.

Dès lors on soumet le malade à la téléradiothérapie. 25 octobre (après cinq séances) : G. R. 5.000.000 ; Hb 95 ; valeur glob. 0,95 ; G. B. 6.500. Métabolisme basal + 3 %.

Le retour du sang à la normale fait suspendre les rayons. Le taux globulaire n'en continue pas moins de baisser un peu ; le 8 novembre, on note : G. R. 4.600.000 ; Hb 95 ; valeur glob. 1,03 ; G. B. 4.000.

Le 16 décembre : G. R. 4.590.000 ; Hb 95 ; valeur glob. 1,03 ; G. B. 7.000.

En février 1939, une nouvelle rechute (G. R. 6.500.000) nécessita la reprise de la radiothérapie, mais aucune mesure de métabolisme ne fut plus pratiquée.

Chez ce malade nous avons dosé la glutathionémie à trois reprises : 1^o le 28 mai 1938 : G. R. 5,0 (métabolisme à + 27 %), glutathion total 400 mgr. ‰, dont 35 mgr. d'oxydé. Quotient glutathionémique 0,096 ; 2^o le 1^{er} juillet 1938 : G. R. 5,9 (métabolisme à + 14 %), glutathion total 494 mgr. ‰ dont 4 mgr. d'oxydé. Quotient : 0,008 ; 3^o le 25 octobre, G. R. 5,0 (métabolisme à + 3 %) : glutathion total 495 mgr. ‰ dont 0 d'oxydé. Les lipides totaux, dosés le 7 décembre 1937, furent de 7 gr. 20, le cholestérol de 2 gr. 78.

En résumé, il s'est agi d'une polyglobulie essentielle, presque sans splénomégalie, mais accompagnée d'une légère atteinte rénale avec albuminurie. Le métabolisme basal, extrêmement élevé au début, baissa en même temps que le taux globulaire, sous l'influence des injections radio-actives ; cependant, même au plus fort de la rémission il ne descendit pas au-dessous de + 25 %, alors que le sang était redevenu subnormal et que même la moelle sternale avait perdu son aspect spécifiquement polyglobulique. Il est vrai, que la rémission ne fut que passagère et que peu de temps après l'arrêt du traitement la polyglobulie ne tarda pas à réapparaître. La persistance de l'élévation des échanges respiratoires, en était-elle un signe précurseur ?

Plus tard, au moment de la rechute avec 5.900.000 globules rouges, le métabolisme ne fut plus que de + 14 %. Était-ce parce que la poussée était arrivée à son acmé au moment de la mesure et qu'il n'y avait plus aucune augmentation à craindre ? Nous ne pouvons nous prononcer car au lieu de la laisser évoluer spontanément, nous y avons coupé court par la téléradiothérapie.

Par contre, ultérieurement après l'arrêt du traitement, l'exis-

tence d'un métabolisme normal (à + 3 %) avec un taux de 5.000.000 globules rouges fut bien en accord avec l'évolution ultérieure spontanée de l'affection, c'est-à-dire l'accentuation modérée de la rémission thérapeutique et la persistance de celle-ci pendant trois mois.

OBS. 2. — M. Milv..., 40 ans, est adressé au Dr P. EMILE-WEIL le 16 février 1938. Teint très coloré ; apyrexie. T. A. (Vaquez) 20 1/2-14. Foie palpable à deux travers de doigt sous les fausses côtes. La rate est perçue à deux travers de doigt sous le rebord costal. Albuminurie légère : 0 gr. 50 ; G. R. 7.340.000 ; Hb 125 ; valeur glob. 0,9 ; G. B. 12.000 ; poly neutro 70 ; baso 2 ; éosino 6 ; métamyélo 6 ; lympho 1 ; grands lympho 13 ; monocytes 2.

Myélogramme : Poly neutro 17 ; éosino 2 ; métamyélo 16 ; myélo neutro 27 ; promyélo 2 ; héméhistio 1 ; pronormoblaste 3 ; normoblastes 29 ; mégalo-blaste 1 ; lympho 1 ; monocyte 1. Nombreux mégacaryocytes. Lame à pourcentage normal mais riche : aspect de polyglobulie.

Splénogramme : Aspect subnormal avec légère polynucléose et quelques hématies nucléées sur la lame.

Métabolisme basal + 23 %. Lipides totaux 5 gr. 72 ; cholestérol sanguin 2 gr. 15.

A partir du 24 février, le malade reçoit des injections de thorium X (une fois par semaine). Contrairement au cas précédent, le traitement (pratiqué, il est vrai, avec une spécialité pharmaceutique différente) n'exerce aucune action favorable. Les signes cliniques (érythrose, splénomégalie) restent inchangés, la polyglobulie ne diminue nullement mais se maintient à des taux voisins.

7 mai (après huit injections de thorium X) : G. R. 7.480.000 ; Hb 120 ; valeur glob. 0,8 ; G. B. 13.200. Métabolisme basal + 51 %.

A partir de fin mai la tendance à l'augmentation qui existait dès le début se précise en une véritable poussée : 15 juin 1938 : G. R. 7.700.000 ; Hb 115 ; valeur glob. 0,7 ; G. B. 12.000. Le 29 juin enfin, le maximum est atteint avec 7.860.000 globules rouges.

Le traitement par le thorium X est arrêté, vu son inefficacité absolue (due peut-être à des défauts de la préparation commerciale utilisée) et le malade qui se sent bien est laissé sans traitement jusqu'au début d'octobre. La polyglobulie, qui en juillet et août oscillait autour de 7.500.000 globules rouges, présente une nouvelle ascension à la fin de septembre. Le 20 septembre, on note en effet : G. R. 8.260.000 ; Hb 120 ; valeur glob. 0,7 ; G. B. 12.000.

Dès lors, pour parer à cette poussée, on institue un traitement par rayons X (téléradiothérapie). Après huit séances, l'amélioration est

déjà amorcée. 25 octobre : G. R. 7.850.000 ; Hb 120 ; valeur glob. 0,75 ; G. B. 9.600. Or, le métabolisme basal qui n'avait pas été mesuré depuis le mois de mai, n'est plus du tout augmenté : + 1 %. Dans les semaines qui suivent, la téléradiothérapie, qui est toujours continuée, amène un véritable effondrement du taux globulaire. 8 novembre : 6.960.000 G. R. 22 novembre : 5.600.000 G. R. Or, le métabolisme basal mesuré à nouveau le 28 novembre (le malade a reçu jusque-là 17 séances de rayons X), est trouvé de nouveau élevé de + 32 %.

Bien que le traitement soit poursuivi, une rechute se produit. 20 décembre : G. R. 6.340.000 ; Hb. 100 ; valeur glob. 0,79 (1).

Malgré le taux assez élevé des globules rouges, l'état général du malade reste parfait. Il est beaucoup moins coloré. La rate, à peine perceptible, est très diminuée par rapport à son volume initial. C'est pourquoi et aussi parce qu'on appréhendait une action déglobulisante retardée des rayons X, trop longtemps appliqués, qu'on ne poursuit plus le traitement, malgré la persistance d'une légère polyglobulie.

Le métabolisme basal, réexaminé à ce moment (le 23 décembre) est très fortement diminué (— 17 % au Plantefol).

L'évolution ultérieure confirma le bien-fondé de nos appréhensions, car, malgré l'arrêt du traitement, le taux globulaire se mit à baisser d'une façon régulière et rapide. Le 10 janvier 1939, on nota 5.880.000 G. R. Le 31 janvier, 5.480.000 G. R. Une ponction sternale, pratiquée à cette date, montra toujours une moelle assez riche avec une belle réaction normoblastique (30 %) ce qui ne correspondait nullement à la tendance évolutive de plus en plus hypoplastique de l'hématopoïèse. En effet, la déglobulisation ne fit que s'accroître. Le 28 février, on ne compte plus que 4.300.000 G. R. avec lésions globulaires typiques d'anémie (anisocytose, hypochromie). C'est fin mars que la chute globulaire atteint le point le plus bas : 3.200.000 G. R. et l'amélioration ne devient manifeste qu'à partir du mois d'avril (20 avril : 4.300.000 G. R.).

Le glutathion sanguin a été dosé chez ce malade à trois reprises : 1^o le 26 mai 1938 (G. R. 6,2) : glutathion total 517 mgr. ‰, dont 52 mgr. d'oxydé. Quotient : 0,11 ; 2^o le 25 octobre (G. R. 7,85 ; métabolisme + 1 %) : glutathion total 911 mgr. ‰, dont 1 mgr. d'oxydé. Quotient : 0,001 ; 3^o le 20 décembre (G. R. 6,31) : glutathion total 453 mgr. ‰, dont 6 mgr. d'oxydé. Quotient : 0,013.

En résumé, il s'est agi d'une polyglobulie essentielle avec splé-

1. Il est plus que probable que, si les irradiations n'avaient pas été maintenues la rechute eût été encore beaucoup plus prononcée ; cette remarque a de l'intérêt pour apprécier à sa juste valeur l'augmentation du métabolisme qui a précédé cette rechute.

nomégalie et s'accompagnant en outre d'une hypertension modérée et d'une albuminurie légère.

Traitée d'abord sans succès par des injections de thorium X, elle céda assez rapidement à la téléradiothérapie, mais l'application trop prolongée de celle-ci a failli déterminer une anémie grave. Le métabolisme basal modérément augmenté au début, a présenté une première et très forte ascension avant l'aggravation de la polyglobulie, et une seconde élévation, beaucoup moins prononcée mais également remarquable par rapport au chiffre de la mesure qui l'avait précédé, avant une autre chute qui survint en plein traitement par les rayons X. Plus tard, l'abaissement incompréhensible du métabolisme au moment de l'arrêt de la radiothérapie, alors que le taux globulaire se maintint encore à 6.300.000 G. R., semble avoir annoncé la déglobulisation ultérieure.

OBS. 3. — M^{me} Mor..., 48 ans, entre dans le service le 26 mai 1938 pour érythrose de la face et des extrémités, apparue il y a huit ans. Elle a été hospitalisée en 1936 pour pleurésie séro-fibrineuse gauche. Syphilis traitée irrégulièrement depuis 1911 avec un B.-W. encore positif en 1936.

A l'examen : poumons, cœur et foie normaux. Rate palpable à quatre travers de doigt au-dessous du rebord costal. Légère tendance hémorragique (ecchymoses faciles, gingivorragies). T. A. : 12-9. Pas d'albuminurie. G. R. 7.400.000 ; Hb 135 ; valeur glob. 0,9 ; G. B. 15.600 ; poly neutro 83 ; éosino 1 ; baso 0,5 ; lympho 3 ; grands lympho 3 ; monocytes 9,5. Temps de saignement 5' ; coagulation en 24' sans rétraction du caillot, lacet négatif. B.-W. négatif.

Myélogramme : poly neutro 41 ; éosino 1 ; baso 0,5 ; métamyélo 10 ; myélo neutro 18,5 ; éosino 0,5 ; promyélo 0,5 ; hémohistio 0,5 ; hémocyto 1,5 ; pronormoblastes 5 ; normoblastes 15 ; lympho 3 ; lympho jeunes 1,5 ; monocyte 1 ; plasmocyte 0,5. Lame plutôt pauvre en éléments (8 à 10 par champ). La moelle n'est pas du type polyglobulique.

Splénogramme : nombreux éléments par champ. Nombreux macrophages. Poly 39,5 ; lympho 49 ; monocytes 11. Rate inflammatoire. Métabolisme basal + 16 %. Lipides sériques 6 gr. ; cholestérol 1 gr. 23.

On institue des injections de thorium X. Le 9 juin (après deux injections : 400 microgrammes) : G. R. 6.420.000 ; Hb 0,8 ; valeur glob. 115 ; G. B. 16.000.

Peu de temps après cependant une rechute se produit malgré la continuation du traitement. Le 6 juillet (après cinq injections) : G. R. 6.220.000 ; Hb 130 ; valeur glob. 0,9 ; G. B. 12.000. Métabolisme basal

+ 27 %. A cause de son peu d'efficacité le traitement est arrêté le 27 juillet (après huit injections). La poussée s'accroît.

Le 9 août on note : G. R. 8.480.000 ; Hb 140 ; valeur glob. 0,82 ; G. B. 15.900.

Le 9 septembre : G. R. 8.310.000 ; Hb 140 ; valeur glob. 0,8.

A la fin de septembre la poussée atteint son apogée : 20 septembre : G. R. 10.600.000 ; Hb 120 ; valeur glob. 0,6 ; G. B. 20.400. A la suite d'une saignée, le taux globulaire tombe à 8.310.000.

A partir du 15 octobre nous soumettons la malade à la téléradiothérapie (trois séances par semaine) qui détermine une déglobulisation rapide.

La rémission thérapeutique est au maximum au début de novembre (6.500.000 G. R. le 8 novembre), mais elle fait bientôt place à une nouvelle poussée malgré la continuation des rayons X. Hémogramme du 22 novembre : G. R. 8.700.000 ; Hb 130 ; valeur glob. 0,7 ; G. B. 9.000. Le métabolisme basal mesuré à ce moment n'est plus que de + 2 %.

Or, dès cette date se produit une chute rapide du taux globulaire qui s'accroît bien qu'on ait arrêté le traitement dès les premiers jours de décembre.

Le 2 décembre on ne compte plus que 6.700.000 globules rouges, le 20 décembre l'hémogramme donne : G. R. 6.470.000 ; Hb 115 ; valeur glob. 0,88 ; G. B. 6.600 ; poly 79 ; mononucléaires 29. Le métabolisme basal est de + 8 % (+ 10 % au Plantefol).

Le 24 janvier 1939 : G. R. 5.300.000 ; Hb 95 ; valeur glob. 0,8 ; G. B. 6.800. Anisocytose avec légère mégaloctose.

Le 21 février on ne trouve plus que 4.000.000 de globules rouges, et le taux globulaire se maintient à ce niveau pendant trois mois avant de remonter à nouveau sous l'influence de l'hépatothérapie.

La glutathionémie a été déterminée chez cette malade à trois reprises : 1° le 28 mai 1938 (G. R. 7,4 ; métabolisme + 16 %) : glutathion total 636 mgr. ‰, dont 45 mgr. d'oxydé ; quotient = 0,076 ; 2° le 6 octobre (G. R. 8,3) : glutathion total 739 mgr. ‰, dont 0 mgr. d'oxydé ; 3° le 20 décembre (G. R. 6,47 ; métabolisme + 8 %) : glutathion total 643 mgr. ‰, dont 93 mgr. ‰ d'oxydé ; quotient = 0,17.

En résumé, il s'est agi d'un cas de polycythémie avec splénomégalie chez une femme ayant des antécédents de syphilis et de tuberculose. Alors que les injections de thorium X n'avaient amené qu'une atténuation passagère de la polyglobulie, la téléradiothérapie, instituée au moment d'une poussée particulièrement prononcée, détermina après une rechute de courte durée

une déglobulisation intense allant jusqu'à une anémie modérée.

Le métabolisme basal, très faiblement élevé au début, augmenta légèrement avant la première poussée ; plus tard cependant, au cours de la radiothérapie, alors que la malade se trouve en pleine rechute et que l'on compte 8.700.000 globules rouges, le métabolisme n'est plus que de + 2 %. Est-ce pour annoncer la chute globulaire intense qui allait se produire ? Fin décembre le métabolisme restait normal — le chiffre globulaire, bien qu'encore très au-dessus de la normale, allait alors toujours en diminuant.

OBS. 4. — M^{me} Jui..., 62 ans, consulte le 22 octobre 1938 pour vertiges, bourdonnements d'oreilles et d'autre part pour gêne dans l'hypochondre gauche. Teint rouge peu prononcé. T. A. 15-9. Foie augmenté de deux travers de doigt. La rate dépasse de quatre travers de doigt le rebord costal. Pas d'albuminurie. G. R. 7.120.000 ; Hb 100 ; valeur glob. 0,7 ; G. B. 10.500 ; poly 82 ; mononucléaires 18. La ponction sternale montre une réaction myélocytaire (31 % de myélo et de promyélo) et normoblastique (40 %). Le métabolisme basal mesuré à ce moment est normal : + 11 %. Glutathion sanguin total 753 mgr. ‰, dont 11 mgr. d'oxydé ; quotient = 0,04.

La malade est soumise à la téléradiothérapie, qu'on est cependant obligé de suspendre dès le début de décembre à cause de l'amélioration très rapide de l'hémogramme.

Dès le 6 décembre on note en effet : G. R. 5.380.000 ; Hb 100 ; valeur glob. 0,92 ; G. B. 4.800. Le métabolisme, refait à ce moment, est trouvé très abaissé : — 25 % (au Plantefol). Glutathion total 741 mgr. ‰, dont 0 d'oxydé.

Malgré l'arrêt du traitement, l'action des rayons X continue, et le taux globulaire ne cesse pas de baisser progressivement : le 10 janvier on ne note plus que 4.800.000 globules rouges et le 11 février plus que 4.380.000 G. R. et l'on décèle déjà de grosses lésions globulaires d'anémie (anisocytose et anisochromie). Malgré ces signes sanguins, une ponction sternale pratiquée à ce moment montre une moelle osseuse aussi riche qu'au début avec toujours une grosse réaction normoblastique (30 % de normoblastes, mais sans mitoses). Le métabolisme basal est, lui, bien moins diminué qu'à la mesure précédente : — 6 % (au Plantefol).

La malade part pour deux mois à la campagne et ne revient consulter qu'au début de mai. Son état clinique est excellent et le sang très amélioré (G. R. 4.110.000 ; Hb 85 ; valeur glob. 1,03. Plus de lésions globulaires).

En résumé, il s'est agi dans cette observation d'un cas de polycythémie légère avec grosse rate qui a rapidement cédé (sans aucune rechute pendant le traitement) à la téléradiothérapie.

Le métabolisme basal, normal au début, baissa considérablement sous l'influence des rayons X, sa chute précédant la déglobulisation post-radiothérapique. Plus tard il fut trouvé normal (bien qu'encore avec tendance à la diminution), à un moment où l'anémie ne parut plus devoir s'accroître.

OBS. 5. — M. Mét..., 53 ans, consulte le Dr EMILE-WEIL, le 15 juin 1939 pour érythrose de la face et des extrémités, apparue depuis deux ans environ. Bronchite chronique depuis 1914. Hémorragie de la rétine il y a deux ans et demi. Quelques épistaxis et gingivorragies.

T. A. 15-8. Rate débordant de deux travers de doigt le rebord costal. Traces d'albumine dans les urines. Urée sanguine 0 gr. 54 ; G. R. 6.900.000 ; Hb 100 ; valeur glob. 0,72 ; G. B. 8.900 ; poly neutro 60 ; baso 0,5 ; lympho 3 ; monocytes 36,5 ; hématies granuleuses 2,5 % ; temps de saignement 3' ; coagulation : début 12' ; fin 20'. Pas de rétraction du caillot. Lacet négatif.

Myélogramme : poly neutro 23 ; éosino 1 ; métamyélo 4 ; myélo neutro 35 ; éosino 2 ; promyélo 1 ; hémocytoblaste 1 ; normoblastes 21 ; mégakaryoblastes 6 ; grands lympho 4 ; monocytes 2. Sternum riche avec nombreux mégakaryocytes. Métabolisme basal + 22 % (au Plantefol).

En résumé, polyglobulie modérée ; métabolisme basal augmenté.

Conclusions.

Les cinq observations de polyglobulie nous fournissent des données intéressantes sur la signification réelle du métabolisme basal dans ces affections.

1° L'augmentation des échanges respiratoires, est-elle constante ? Non. Plusieurs fois le métabolisme basal a été trouvé normal malgré un taux très élevé de globules rouges et en outre il a étonnamment varié non seulement d'un cas à l'autre, mais aussi pour le même cas d'un moment à l'autre. On comprend ainsi que les anciens auteurs qui se sont tous contentés de mesures uniques portant en outre sur un nombre de cas encore plus restreint que le nôtre (la rareté de l'affection l'explique aisément) soient arrivés à des conclusions contradictoires.

2° Cette augmentation inconstante du métabolisme basal, est-elle due à la coexistence fortuite d'un goître exophtalmique ? Certainement pas. Aucun de nos malades n'en a présenté le moindre symptôme clinique. En outre, le fait même qu'on ait pu noter à certains moments des taux normaux de métabolisme chez ces mêmes malades, alors qu'ils n'étaient soumis à aucun traitement spécifique de l'hyperthyroïdie, fait supposer que les modifications des échanges respiratoires n'ont pu être en rapport qu'avec des variations concomitantes du processus érythropoïétique.

3° Ce n'est certainement pas le taux des globules rouges du sang circulant qui intervient. Les quelques chiffres du tableau V éliminent d'emblée cette hypothèse (d'ailleurs infirmée déjà par divers auteurs).

TABLEAU V.

G. R.	Métab. basal ‰	G. R.	Métab. basal ‰
4,38*	— 6	6,22	+27
4,94*	+27	6,47	+10**
5,0*	+ 3	6,9	+22**
5,38*	—25**	7,12	+11
5,6*	+32	7,34	+23
5,8*	+25	7,40	+16
5,9	+14	7,48	+51
6,13	—17**	8,7	+ 2

* Cas examiné en rémission thérapeutique.

** Mesure faite au Plan-tefol

Le métabolisme basal en fonction des globules rouges dans les polycythémies.

4° Seul peut jouer par conséquent le degré de l'activité érythropoïétique de la moelle osseuse. Comment se rendre compte de cette activité ?

a) Par les myélogrammes, comme on en a l'habitude dans les anémies plastiques et aplastiques ? Dans les polyglobulies cette méthode paraît beaucoup plus discutable : car ce qui caractérise la moelle polyglobulique, ce n'est pas la prédominance de telle ou telle réaction, facile à apprécier sur le myélogramme, mais une intensification uniforme de toutes les réactions médullaires normales, c'est-à-dire des réactions érythroblastique et myélocytaire.

C'est donc une question de densité et non de pourcentage, fait qui rend l'interprétation beaucoup plus sujette à erreurs. En outre, il existe des polyglobulies, où le myélogramme peut même présenter une certaine pauvreté paradoxale ; elle s'explique peut-être par la surproduction compensatrice d'autres foyers médullaires, extra-sternaux, ou bien aussi par le fait que la vitesse d'essaimage dans le sang circulant des globules rouges médullaires peut ne pas être en rapport avec la densité des éléments cellulaires stockés dans la moelle. Quoi qu'il en soit, si l'on observe fréquemment dans les polyglobulies des myélogrammes caractéristiques, cet aspect spécifique peut faire défaut et en outre, même s'il existe, il ne correspond pas fatalement à la tendance évolutive de l'affection.

b) Ce sera donc surtout la courbe des taux globulaires successifs qui permettra d'établir au mieux le bilan exact de l'activité médullaire. Or, que voyons-nous ? Le métabolisme basal, s'il n'a pas évolué parallèlement au taux *concomitant* des globules rouges, a paru par contre annoncer à plusieurs reprises l'évolution *ultérieure* de la polyglobulie. Nous avons relevé quelques-unes de ces coïncidences, en résumant nos observations. Il est certain que ces dernières prêtent à de nombreuses critiques : d'une part, les mesures de métabolisme basal n'ont pas été pratiquées à des intervalles assez rapprochés et pas toujours aux moments les plus instructifs de l'évolution. Il est vrai qu'alors nous ne cherchions qu'à déceler par quelques mesures faites au hasard un rapport possible avec le taux contemporain des globules rouges et ne supposions pas que ces examens puissent avoir un intérêt pronostique. D'autre part, l'évolution de l'affection a été dans presque toutes nos observations plus ou moins bouleversée artificiellement par les divers traitements utilisés. On pourrait d'ailleurs même supposer que la chute du métabolisme après la téléradiothérapie n'était pas due à une inhibition de l'hématopoïèse, mais à l'action directe des rayons X sur le corps thyroïde. Nous ne le croyons pas, car nous avons vu des poussées ou des rémissions de polyglobulie précédées d'une élévation, respectivement d'un abaissement du métabolisme (voir surtout l'obs. 1) alors qu'aucune radiothérapie n'avait été instituée.

Tout ce qui vient d'être dit ne nous paraît donc pas infirmer l'impression que dans les polyglobulies le métabolisme qui baisse, annonce une rémission et celui qui s'élève, une poussée. Certes,

ceci n'a rien d'une précision mathématique. N'oublions pas, que, malgré toutes les précautions, les variations purement physiologiques du métabolisme basal peuvent atteindre 20 % et par conséquent on ne doit pas s'étonner de voir une augmentation considérable de celui-ci n'annoncer qu'une poussée modérée de globules rouges et inversement. Ce qui nous apparaît d'ailleurs particulièrement important, ce n'est pas le taux absolu du métabolisme, mais l'importance de son ascension ou de sa diminution par rapport au taux antérieur.

Pour conclure, insistons sur l'intérêt qu'il y aurait à utiliser le métabolisme basal comme test de l'action thérapeutique. Il serait en effet avantageux de le mesurer régulièrement avant l'institution d'un traitement (téléradiothérapie, phénylhydrazine, thorium X, etc.) et pendant la durée de ce dernier, à intervalles rapprochés : on espacera ou arrêtera le traitement, même si le taux globulaire reste encore élevé, dès que le métabolisme accusera une chute brusque (qu'on fera bien de confirmer par deux mesures successives) et surtout, s'il descend au-dessous de la normale ; on poursuivra par contre le traitement, même si le chiffre globulaire a déjà atteint cinq millions, tant que le métabolisme se maintiendra élevé et, *à fortiori*, s'il s'élève encore par rapport à son taux antérieur. C'est de cette manière seulement que l'on arrivera peut-être à prévenir et les anémies tardives hypoplastiques et des rechutes trop rapides.

CHAPITRE IV

LES ANÉMIES

I. — Historique.

De nombreux auteurs ont étudié les échanges gazeux dans les anémies, mais le nombre restreint des cas étudiés par chacun d'eux comme probablement aussi les insuffisances de terminologie — la plupart de ces études datent d'avant l'ère de la ponction sternale — ne leur ont pas permis d'aboutir à des conclusions univoques.

Expérimentalement, GRAFE (1912) montre sur des lapins, que les échanges respiratoires augmentent ou bien restent normaux dans les anémies post-hémorragiques (par saignées), diminuent par contre dans les anémies toxiques (par phénylhydrazine); de même EBERSTADT (1913).

Chez l'homme, les premières études des échanges gazeux furent pratiquées (avec l'appareil de ZUNTZ-GEPPERT), par KRAUS et CHVOSTEK (en 1893, sur deux cas), THIELE et NEHRING (en 1896 sur trois cas) et ROLLY (1895, sept cas) et donnèrent toutes, sauf un cas de Rolly, des chiffres normaux ou à peine augmentés. MAGNUS-LEVY (1906) trouve de l'augmentation dans un cas d'anémie pernicieuse. GRAFE (1915) observe des taux légèrement au-dessus de la normale dans trois anémies post-hémorragiques et dans quatre cas sur sept d'anémie pernicieuse, une valeur très forte dans un Biermer en pleine poussée érythroblastique et deux valeurs très basses dans deux anémies pernicieuses, prises à leur phase terminale aplastique. MEYER et DU BOIS (1916) admettent d'après trois cas personnels d'anémie de Biermer que le métabolisme basal est proportionnel à la gravité de l'affection. Cette conception est confirmée par TOMPKINS, BITTINGHAM et DRINKER (1919) qui observent une dimi-

nution du métabolisme basal chez des biermériens examinés quelques jours après une transfusion.

De toutes ces observations il semble se dégager un seul fait principal : c'est augmentation, en général faible, du métabolisme basal dans les anémies pernicieuses et post-hémorragiques, s'opposant à sa diminution également modérée dans les anémies aplastiques (anémies toxiques ou anémies de Biermer à leur phase terminale).

II. — Clinique.

Nous avons étudié au point de vue des échanges gazeux quelques cas d'anémie plastique (pernicieuse et hémorragique) et hypoplastique (benzolique et cryptogénétique) mais malheureusement, pour la plupart, ces cas étaient déjà plus ou moins améliorés et rendus atypiques par un traitement antérieur.

1^o ANÉMIES PERNICIEUSES.

OBS. 1 (1). — M. Deh..., 57 ans, est adressé dans notre service le 27 janvier 1938 de la part du D^r Brûlé avec le diagnostic « d'anémie avec gros foie et splénomégalie ». Dans les antécédents : ictus apoplectique avec hémiplégie droite et aphasie en 1930, les deux régressant presque complètement en quelques semaines. Les réactions spécifiques ont été négatives à ce moment autant dans le sang que dans le l. c. r. Depuis novembre 1937, asthénie progressive avec crises de dyspnée et tendances syncopales. Amaigrissement de 15 kgr. A la fin de novembre et au début de décembre 1937, à deux reprises, des vomissements de sang rouge. Ethylisme avoué.

A l'examen : malade pâle, subictérique, avec psychisme troublé : négativiste et coléreux, il est difficile à examiner, d'autant plus qu'il présente une amnésie globale très prononcée. Sa langue est dépapillée sur les bords et à la pointe. Le cœur est arythmique avec bruits assourdis mais sans souffle. T. A. 18-9. Le foie, non abaissé, déborde de 12 cm. le rebord costal. La rate est facilement palpable jusqu'à trois travers de doigt au-dessous des fausses côtes. Système nerveux : séquelles d'hémiplégie droite (diminution de la force segmentaire et exagération des réflexes tendineux sans Babinski). Les pupilles, en myosis, réagissent mal à la lumière. Urée sanguine 0 gr. 30 ; B.-W. négatif ; G. R. 1.090.000 ; Hb 35 ; valeur glob. 1,75 ; G. B. 4.200 ;

1. Cette observation a fait l'objet d'une communication de MM. P. EMILE-WEIL, P. ISCH-WALL et Mme Suz. PERLÈS à la Société d'Hématologie le 10 juin 1938.

poly neutro 65 ; éosino 4 ; baso 1 ; lympho 23 ; monocytes 7 ; 2 mégalo-
blastes sur 100 leucocytes. Anisocytose très marquée avec mégalo-
cytose, hyperchromie, hématies basophiles ; 7 % de réticulocytes.

Myélogramme : poly neutro 8 ; éosino 1 ; métamyélo 3 ; myélo
neutro 8 ; éosino 3 ; hémocyto 3 ; pronormoblastes 5 ; normoblastes
20 ; promégalo-
blastes 12 ; mégalo-
blastes 33 ; lympho 4. Grosses lé-
sions des hématies. Lame très riche ; les mégalo-
blastes en contiguité
donnent, par endroits, l'aspect d'une végétation tumorale. Nom-
breuses mitoses. Aspect biernérien.

L'hépatogramme montre une réaction érythroblastique extrême-
ment prononcée (10 à 15 érythroblastes par champ). Le splénogramme
décèle également, à côté de l'aspect lymphoïde, macrophagique d'une
rate inflammatoire, une légère réaction normo- et mégalo-
blastique.

Le malade reçoit deux transfusions entre le 21 janvier et le 2 fé-
vrier et des injections quotidiennes d'hépacrine. A cette dernière
date, bien qu'encore très peu amélioré, il quitte le service sur sa de-
mande et continue à se faire soigner chez lui (hépacrine, foie de veau).
Il est revu le 21 février. On le trouve alors très amélioré autant au
point de vue psychique que physique. Son teint s'est recoloré. Si le
foie est encore sans changement, la rate n'est plus qu'à peine palpa-
ble. G. R. 2.440.000 ; Hb 60 ; valeur glob. 1,14 ; G. B. 6.000. On refait
les ponctions d'organes qui indiquent une diminution nette de la
réaction mégalo-
blastique dans la moelle sternale et ne la décèlent
plus au niveau du foie.

Le 26 avril, à peu près guéri de ses troubles psychiques mais ne fai-
sant plus de progrès au point de vue sanguin, le malade entre de nou-
veau dans notre service. Son aspect général est bon, le teint recoloré.
Le foie, très diminué de volume, ne mesure plus que 20 cm. (au lieu
de 26) sur la ligne mamelonnaire. La rate n'est plus perceptible. G. R.
2.400.000 ; Hb 60 ; valeur glob. 1,2 ; G. B. 4.800. Lésions globulaires
de moyenne intensité : anisocytose avec mégalo-
cytose, anisochromie.

Myélogramme (27 avril) : poly neutro 14 ; éosino 4 ; métamyélo 13 ;
myélo neutro 15 ; éosino 3 ; promyélo 1 ; hémohistio 0,5 ; hémocyto 8 ;
pronormoblastes 4 ; normoblastes 6 ; promégalo-
blastes 11 ; mégalo-
blastes 16,5 ; lympho 3 ; monocyte 1. Lame riche en éléments. Grosses
lésions globulaires dans le sens mégalo-
cytaire, gigantocytes, basophi-
lie, résidus nucléaires. Mitoses atypiques. Lame typique de Biermer.

Le métabolisme basal, mesuré à ce moment pour la première fois,
est augmenté de + 23 % (en apyrexie complète).

Dès son entrée dans le Service, l'état du malade ne tarde pas à
s'améliorer rapidement sous l'influence d'une hépatothérapie inten-
sive. Le 25 mai, on note déjà : G. R. 3.790.000 ; Hb 75 ; valeur globu-
laire 0,9 ; G. B. 6.400.

Myélogramme (21 mai) : poly neutro 18 ; éosino 3 ; métamyélo 12 ;

myélo neutro 21 ; éosino 3 ; baso 1 ; promyélo 1 ; hémocyto 0,5 ; pro-normoblastes 8 ; normoblastes 18 ; mégaloblastes 0,5 ; lympho 5 ; lympho jeunes 6 ; monocytes 2 ; plasmocyte 1. Réaction subnormale riche.

Le métabolisme basal est encore de + 20 %.

Dans les semaines qui suivirent l'amélioration s'est poursuivie rapidement : le 11 juin, on comptait déjà 4.300.000 et le 17 juin, 4.840.000 globules rouges.

En résumé, il s'est agi d'un cas très particulier d'anémie pernicieuse du fait de l'existence, au début, de foyers mégalo-blastiques dans la rate et surtout dans le foie, fait remarquable en soi, mais qui n'est plus intervenu au moment de la première mesure des échanges respiratoires. Ceux-ci, mesurés à deux reprises, ont été trouvés modérément augmentés aux deux examens ; mais alors que, à la première mesure cette élévation a pu correspondre à l'activité mégaloblastique anormale de la moelle osseuse (bien que dès ce moment le malade se trouvât déjà sous l'influence de l'hépatothérapie et que son sternum sembla déjà moins touché qu'au début), il n'en fut plus de même à la seconde mesure, car le sternum avait alors repris déjà un aspect subnormal et le sang périphérique ne présentait presque plus à ce moment de lésions typiques de l'anémie de Biermer. Il est vrai qu'à cette phase de l'évolution de la maladie, les hémogrammes successifs montrèrent des taux globulaires de plus en plus élevés, que l'éosinophilie augmenta, elle aussi, d'une façon progressive : ce fut donc indéniablement une période de régénération sanguine rapide. Par conséquent on peut supposer que si l'élévation modérée du métabolisme basal avait été liée au début à la réaction mégaloblastique de la moelle, elle a été due plus tard à l'intensité de la régénération normoblastique.

OBS. 2. — M. Brou..., 59 ans, entre dans notre service le 9 août 1938 pour une rechute d'anémie pernicieuse qui avait été traitée et très améliorée, il y a un an, à l'Hôtel-Dieu. Actuellement, le malade, qui depuis ce temps était resté sans traitement, accuse de nouveau une asthénie intense et des troubles digestifs marqués (vomissements, anorexie). Légère tendance hémorragique (gingivorragies). A l'examen : pâleur cirreuse. Amaigrissement notable. Température à 38°. Langue décapillée. Poumons normaux. Au cœur souffle systolique anorganique de la pointe. T. A. 13-7. Foie et rate normaux. Ebauche d'un syndrome neuro-anémique : paresthésies, exagération des ré-

flexes tendineux aux membres inférieurs. G. R. 1.550.000 ; Hb 45 ; valeur glob. 1,4. Anisocytose marquée avec mégaloctose (hématies de 12 μ et plus). Anisochromie avec hyperchromie. Rares hématies granuleuses : 0,4 %. *Myélogramme* : réaction mégaloblastique intense (32 promégalo, 15 mégaloblastes, 2 normoblastes). Biermer typique.

Dès son entrée dans le service, le malade est soumis à une hépatothérapie intensive, renforcée par trois transfusions à huit jours d'intervalle. Un mois plus tard, l'amélioration est déjà très accusée. Le teint s'est recoloré, l'appétit et les forces reviennent, la langue même a repris son aspect normal. 7 septembre, G. R. 3.430.000 ; Hb 75 ; valeur glob. 1,1 ; G. B. 3.800 ; poly neutro 60 ; métamyélo 2 ; lympho 6 ; grands lympho 20 ; monocytes 12. Persistance de grosses lésions globulaires (mégaloctose avec hyperchromie) ; 2,3 % d'hématies granuleuses.

Myélogramme (6 septembre) : poly neutro 8 ; métamyélo 3 ; myélo neutro 25 ; éosino 2 ; promyélo 1,5 ; hémocyto 2 ; proérythroblastes 4 ; mégaloblastes 20,5 (deux mitoses) ; normoblastes 29 ; grands lympho 3 ; monocytes 2. Eléments moyennement nombreux : aspect nullement prolifératif. Importante réaction mégaloblastique avec quelques cellules jeunes proérythroblastiques et mitoses, mais réaction normoblastique concomitante. Grosses lésions des globules rouges.

Métabolisme basal (9 septembre) à + 8 % seulement.

L'état sanguin du malade continue à s'améliorer rapidement et à la fin de septembre on compte déjà 4.200.000, le 5 octobre 5.000.000 globules rouges.

En résumé, il s'est agi d'une anémie de Biermer typique, récidivante, où à cause de l'état fébrile initial le métabolisme basal n'a pu être examiné qu'après un mois de traitement, alors que le malade se trouvait déjà en pleine réparation sanguine. Or, contrairement à ce qu'on aurait pu supposer par analogie avec le cas précédent (obs. 1), le métabolisme basal a été trouvé absolument normal. Il est vrai qu'au moment de sa mesure, malgré la régénération sanguine apparemment intense, le taux des hématies granuleuses n'a pas dépassé ici 2,3 %, particularité à retenir, surtout si l'on se réfère à l'observation d'une anémie cancéreuse (cas Boud...) rapportée plus bas.

2^e ANÉMIES CANCÉREUSES.

OBS. 1. — M. Bio..., 50 ans, entre dans le service le 3 mai 1937 pour anémie. Hématémèse en décembre 1934. Depuis, amaigrissement et asthénie progressives. A partir de novembre 1936, douleurs

épigastriques, rythmées par les repas (1 à 2 heures après), devenant de plus en plus fréquentes. Des examens de sang pratiqués au début de 1937 décèlent une anémie autour de 2.500.000 globules rouges. Légèrement amélioré après un séjour à l'Hôpital de la Pitié de février à mars 1937, le malade entre dans notre service à la suite d'une nouvelle aggravation de son état sanguin.

Maigrissement extrême avec déshydratation. Langue lisse, décapillée en entier. Le foie déborde de trois travers de doigt le rebord costal. La rate n'est pas palpable. Pas de masse ni de points douloureux abdominaux. Urée sanguine 0 gr. 20 ; B.-W. négatif ; G. R. 1.770.000 ; Hb 20 ; valeur glob. 0,57 ; G. B. 9200 ; poly neutro 68 ; lympho 8 ; grands lympho 5 ; monocytes 19 ; 2 normoblastes pour 100 leucocytes. Anisocytose sans mégalocytose. Anisochromie avec hypochromie marquée. Poikilocytose. Réticulocytes 2,5 %.

Myélogramme : poly neutro 1 ; éosino 1 ; métamyéloï ; myélo neutro 21 ; myéloblastes 3 ; normoblastes 61 (6 mitoses) ; lympho 2 ; fond granuleux, peu épais. Lésions anémiques des globules rouges. Lame moyennement riche. Grosse réaction normoblastique avec réaction myéloïde et myéloblastique.

Le tubage gastrique révèle une diminution marquée de l'acide chlorhydrique après histamine. L'examen chimique des selles montre du sang. C'est l'examen radiographique de l'estomac qui fait le diagnostic, en mettant en évidence en position de Trendelenburg une image lacunaire au niveau de la grosse tubérosité, au voisinage du cardia.

Malgré une hépatothérapie intensive renforcée par des transfusions répétées, l'état sanguin du malade ne s'améliore nullement. Le 6 juillet, on note : G. R. 1.510.000 ; Hb 30 ; valeur glob. 1 ; G. B. 5.600. Anisocytose sans mégalocytose, anisochromie, poikilocytose, 2 % de réticulocytes.

Le métabolisme basal n'est que de + 6 %.

Fin août, le malade présente une hématomèse abondante nécessitant une transfusion d'urgence. Son état voisin de la cachexie ne nous permet pas d'avoir recours à une intervention. Le 10 octobre, le malade quitte le service sur sa demande.

En résumé : anémie hypochrome, consécutive à un cancer du cardia, avec hémorragies digestives en général inapparentes mais presque continues (pendant son séjour à l'hôpital le malade n'a en effet présenté qu'une seule hémorragie importante). En dehors des suites immédiates de l'hématomèse, la régénération sanguine ne se faisait — l'intensité relative de la réaction myéloïde et myéloblastique sternale l'attestait indubitablement

— qu'au ralenti chez ce malade, épuisé autant par la déperdition sanguine presque ininterrompue que par la néoplasie. Ce fait a dû être responsable de l'inefficacité absolue du traitement anti-anémique qui, *a priori*, aurait dû compenser largement les hémorragies occultes. C'est pourquoi aussi l'hépatothérapie n'a pas augmenté le taux des réticulocytes (2 %). Est-ce bien dans cette lenteur de la régénération sanguine que l'on doit chercher l'explication du métabolisme normal de cette anémie cancéreuse et hémorragique ?

OBS. 2. — M. Bou..., 61 ans, entre dans le service le 6 octobre 1938 pour asthénie et anémie apparues récemment. En mars 1937, le malade a présenté des phénomènes paralytiques passagers avec aphasie en même temps qu'apparurent progressivement des troubles psychiques (léger état confusionnel, amnésie). L'examen sérologique du sang et du l. c. r. firent faire le diagnostic de P. G. Le malade fut ensuite traité par des arsenicaux pentavalents à l'Institut prophylactique et c'est au cours de ce traitement qu'apparurent l'asthénie et l'anémie.

A son entrée dans le service, l'état légèrement confus et hébété du malade frappent d'emblée. Il est pâle et très amaigri. La peau est sèche, déshydratée. La langue n'est pas dépapillée. T. A. 16-3. Foie et rate ne sont pas palpables. Aucune masse ni sensibilité abdominales. Dans le sang : urée 0 gr. 40 ; B.-W., Hecht et Kahn positifs. L'examen des selles montre la présence de sang. Le tubage gastrique est rendu impossible par l'état psychique du malade. A la radio de l'estomac, on décèle une image lacunaire au niveau de la grande courbure. *Hémogramme* : G. R. 1.610.000 ; Hb 40 ; valeur glob. 1 ; G. B. 11.400 ; poly neutro 70 ; éosino 1 ; lympho 9 ; grands lympho 10 ; monocytes 10 ; 2 normoblastes sur 100 leucocytes. Mégaloctose et anisochromie.

L'hépatothérapie, instituée dès l'arrivée du malade dans le service, déclenche bientôt une intense poussée de régénération sanguine. Le 19 octobre, on note déjà : G. R. 2.050.000 ; Hb 45 ; valeur glob. 1,1 ; G. B. 11.600 ; éosino 4 ; myélo neutro 1 ; lympho 4 ; grands lympho 12 ; monocytes 12. Mêmes lésions globulaires.

Le métabolisme basal mesuré à ce moment pour la première fois est trouvé considérablement élevé : + 46 % (température 36°9). Croyant avoir à faire à une erreur de technique, nous refaisons l'examen huit jours plus tard (le 26 octobre) au lit du malade. Le résultat est : + 35 % (température 36°5). Or, l'examen de sang, pratiqué ce jour même, montre une nouvelle baisse du taux globulaire malgré la continuation de l'hépatothérapie. 26 octobre : G. R. 1.450.000 ; Hb 45 ; valeur glob. 1,5 ; G. B. 10.200 ; poly neutro 74 ; éosino 7 ; lympho 10 ; lympho jeune 1 ; grands lympho 5 ; monocytes 3. Anisocytose avec

mégaloctose et poikilocytose. Par contre, on a la surprise de trouver 35,5 % d'hématies granuleuses (nous avons négligé de les compter aux examens précédents).

Le myélogramme établi à la même date indique : poly neutro 10 ; éosino 0,5 ; métamyélo 4 ; myélo neutro 13 ; éosino 1 ; hémocyto 1,5 ; pronormoblastes 9 ; normoblastes 42 ; promégalo-blastes 7 ; mégalo-blastes 10 (68 % en tout d'érythroblastes). Lésions marquées des globules rouges. Moelle hyperplastique, normoblastique mais avec réaction biermérienne, signée par une mégalo-blastose nette et un pourcentage important de protoplasme bleu.

Dans les jours suivants l'ascension du taux globulaire reprit à nouveau (le 2 novembre : 1.900.000) ; cependant le 10 novembre survint une hématomélie abondante qui nécessita une transfusion. Peu de temps après, légèrement amélioré, le malade quitta le service sur sa demande.

En résumé, il s'est agi d'une anémie grave, légèrement hyperchrome, consécutive à un cancer de la grande courbure évoluant à bas bruit. C'était une anémie du type à la fois biermérienne et hémorragique, en relation avec les hémorragies digestives presque toujours occultes, présentées continuellement par le malade. La régénération sanguine y fut extrêmement violente (grâce probablement surtout à l'hépatothérapie), comme l'indiquait non seulement le myélogramme mais et surtout le taux colossal des réticulocytes. Le métabolisme basal y a été trouvé à deux reprises, à huit jours d'intervalle, très fortement élevé. Il est plus que probable, que son augmentation était due à l'extrême activité érythropoïétique de la moelle osseuse.

3° ANÉMIES POST-HÉMORRAGIQUES, NON CANCÉREUSES.

a) *Anémies après hémorragies intestinales (cliniquement) non cancéreuses.*

OBS. 1. — M. Lio..., 45 ans, est hospitalisé dans notre service le 17 août 1938 pour anémie grave, installée progressivement depuis quelques mois et ne s'accompagnant d'aucun symptôme, à part une asthénie marquée avec lipothymies. Ni amaigrissement ni déshydratation. Langue normale. Poumons et cœur, foie et rate normaux. Pas de point douloureux ni de masse abdominale. Rien au T. R. Urée sanguine 0 gr. 20. B.-W. négatif. L'examen chimique des selles, pratiqué à plusieurs reprises et avec les précautions d'usage, montre la présence de sang. L'examen radiologique du tube digestif, fait en entier, reste complètement négatif. G. R. 3.180.000 ; Hb. 35 ; valeur

glob. 0,55 ; G. B. 6.200 ; poly neutro 70 ; éosino 1 ; baso 1 ; lympho 1 ; grands lympho 8 ; monocytes 19. Anisocytose, anisochromie avec hypochromie. Poikilocytose.

Myélogramme : poly neutro 20 ; métamyélo 7 ; myélo neutro 16, éosino 2 ; promyélo 5 ; hémocytoblaste 1 ; pronormoblastes 3 ; normoblastes 43 ; lympho 1 ; monocyte 1, plasmocyte 1. Lame moyennement riche. Forte réaction normoblastique mais l'aspect dysplasique de nombreux éléments indique un début d'épuisement de la moelle.

L'évolution confirme cette impression, car malgré l'hépatothérapie et de petites transfusions répétées, l'anémie n'a aucune tendance à s'améliorer et le 12 octobre, vers la fin de son séjour dans notre service, le taux globulaire du malade reste encore à 3.100.000.

Le métabolisme basal a été mesuré le 9 septembre (G. R. 2.830.000 ; Hb 55, valeur glob. 1) : + 10 %.

En résumé : anémie post-hémorragique, ne réagissant plus à l'hépatothérapie. Métabolisme basal normal.

OBS. 2. — M. Delaf..., 50 ans, est suivi à la consultation du D^r Emile-Weil, depuis 6 ans, pour anémie consécutive à des hémorragies intestinales. Ces hémorragies se présentent sous forme de mélèna qui persiste pendant 15 à 20 jours, cesse pendant quelques semaines pour se reproduire ensuite. Pas d'autres hémorragies ni de troubles de la crase. Aucun symptôme digestif, ni subjectif ni objectif ; le foie et la rate sont cliniquement normaux. Les examens radiologiques répétés du tube digestif de même que la rectoscopie ne décèlent rien de pathologique.

En décembre 1937 la persistance des hémorragies et l'intensité de l'anémie consécutive (1.700.000 G. R.) font pratiquer une laparotomie exploratrice qui cependant ne montre rien d'anormal sauf une rate légèrement augmentée de volume.

En octobre 1938, le malade fait un nouveau séjour dans notre service pour une réapparition de son mélèna. Le lendemain de son entrée (8 octobre) on note : G. R. 2.700.000 ; Hb 50 ; valeur glob. 0,9 ; G. B. 6.800 ; poly neutro 76 ; éosino 4 ; baso 1 ; lympho 1 ; grands lympho 6 ; monocytes 10 ; métamyélo 2. Pas de lésions globulaires. Le métabolisme basal mesuré ce jour même est normal : 1 %.

Comme à l'occasion des autres poussées, le malade se rétablit rapidement dès la cessation des hémorragies et quitte le service (avec 3.800.000 G. R.) le 18 octobre.

En résumé : anémie consécutive à des hémorragies intestinales, non cancéreuse, avec apparemment bonne réparation sanguine (comme le faisaient d'ailleurs supposer plusieurs ponc-

tions sternales qui avaient été pratiquées à l'occasion d'hospitalisations antérieures, la dernière ne datant que d'un mois). Or il n'existait aucune augmentation du métabolisme basal. Doit-on supposer que la régénération sanguine était peut-être moins intense en réalité et que le retour rapide du sang à la normale après chaque période d'hémorragie était dû moins à la violence de la réparation (on n'avait malheureusement pas compté les réticulocytes) qu'à l'arrêt complet de la déperdition sanguine ?

b) *Anémies après hémorragies génitales.*

α) *Anémies avec signes d'hémogénie.*

OBS. 1. — M^{lle} Bru..., 15 ans, consulte le 19 octobre 1937 pour épistaxis répétés, une tendance aux ecchymoses et des ménorragies (règles abondantes et durant 12 à 15 jours) datant surtout de 3 ans.

A l'examen : nombreuses taches ecchymotiques sur le corps. Foie et rate non palpables. T. A. 11-4 ; G. R. 3.410.000 ; Hb 70 ; valeur glob. 1 ; G. B. 4.600 ; poly neutro 60 ; éosino 6 ; lympho 11 ; grands lympho 13 ; monocytes 10. Anisocytose avec mégaloctose. Plaquettes 90.000. Temps de saignement 5'. Coagulation en 13 et 20 minutes sans rétraction du caillot. Lacet positif fort. Métabolisme basal : — 16 %. Il n'existait aucun stigmate clinique de myxœdème.

En résumé : Hémogénie typique avec ménorragies et anémie secondaire post-hémorragique, orthochrome ; néanmoins métabolisme basal très abaissé.

OBS. 2. — M^{lle} Pant..., 36 ans, consulte le 23 juin 1938 pour ménor- et métrorragies et du purpura. Quelques épistaxis dans les antécédents. Asthénie et pâleur. G. R. 4.480.000 ; Hb 50 ; valeur glob. 0,55 ; Mégaloctose, hypochromie, poikilocytose avec ovalocytose ; 1,2 % d'hématies granuleuses. 40.000 hémato blasts. G. B. 7.000. Temps de saignement 10'. Coagulation en 12 et 15' sans rétraction du caillot. Lacet + + +.

Myélogramme : poly neutro 24, éosino 2,5 ; métamyélo 9 ; myélo neutro 23, éosino 2,5 ; promyélo 1 ; hémohistioblastes 0,5 ; pronormoblastes 2 ; normoblastes 12 ; lympho 21 ; monocytes 2,5. Sternum plutôt pauvre (6-8 éléments par champ).

Le métabolisme basal est trouvé augmenté de + 23 %. L'habitus de la malade (émotivité, instabilité, très légère exophtalmie et augmentation de volume du cou) faisait supposer une certaine atteinte de la thyroïde.

En résumé, encore un cas d'hémogénie avec hémorragies utérines ; cependant contrairement à l'observation précédente, il existait là des signes cliniques d'hyperthyroïdie qui a très bien pu être à la base, autant du trouble de la fonction génitale que de l'élévation du métabolisme basal. Au point de vue sanguin il y existait d'ailleurs plutôt de la chlorose que de l'anémie vraie.

β) Anémies avec chlorose sans hémogénie.

OBSERVATION. — M^{lle} Chan..., 17 ans, consulte le 1^{er} juillet 1938 pour troubles menstruels : règles trop abondantes et prolongées et métrorragies de plus en plus fréquentes depuis 2 ans, asthéniant et anémiant la malade. Pas d'autres hémorragies.

A l'examen : jeune fille très pâle, de teint verdâtre, aux muqueuses décolorées. Poumons et cœur normaux (pas de R. M.). T. A. 10 1/2-6. Foie et rate non palpables. Temps de saignement 3 min. 1/2. Coagulation en 10 minutes. Lacet négatif. Rien d'anormal au toucher rectal. Pas de signes de la série hyper- ou hypothyroïdienne. G. R. 3.420.000 ; Hb 45 ; valeur glob. 0,6 ; G. B. 3.400 ; poly neutro 47 ; baso 2 ; lympho 15 ; grands lympho 20 ; monocytes 16. Anisocytose légère et hypochromie. 2,5 % d'hématies granuleuses.

Myélogramme : poly neutro 16 ; éosino 0,25 ; métamyélo 10 ; myélo neutro 18 ; éosino 1 ; promyélo 1 ; hémohistioblastes 0,25 ; hémocyto-blastes 3 ; pronormoblastes 4 ; normoblastes 35,5 ; mégaloblaste 1 (43,5 % d'érythroblastes en tout) ; lympho 10 ; lymphoblaste 1 ; monocytes 2. Lame très riche en éléments. Nombreux mégacaryocytes. Moelle fortement réactive, à éléments normaux. Métabolisme basal — 10 %.

En résumé : un cas de chloro-anémie chez une jeune fille, avec hémorragies utérines et anémie consécutive, du type normoblastique. Néanmoins le métabolisme basal fut à la limite inférieure de la normale.

4° ANÉMIES HYPO- ET APLASTIQUES.

OBS. 1. — *Anémie benzolique en voie de guérison*. M. Bern..., 19 ans, imprimeur maniant le benzol, entre dans le service le 27 mars 1938 pour anémie grave avec hémorragies multiples (épistaxis, gingivorragies), apparue rapidement, en quelques semaines. Son asthénie est extrême, la température à 39°, la pâleur cireuse. Foie et rate normaux. G. R. 720.000 ; Hb 30 ; valeur glob. 2 ; G. B. 2.800 ; poly neutro 34 ; métamyélo 6 ; lympho 6 ; grands lympho 26 ; monocytes 25. Extrêmes lésions globulaires (anisocytose ++, hyperchromie, polychromato-

phûie, poikilo- avec ovalocytose). 1,4 % de réticulocytes. 30.000 hémato-blastes. Temps de saignement 8', temps de coagulation 11 et 16'. Lacet ++.

1^{er} myélogramme : poly neutro 2,8 ; éosino 2,4 ; métamyélo 2,8 ; myélo neutro 6,8 ; éosino 2 ; petits myélo 5,6 ; promyélo 2,8 ; hémocyto 1,6 ; pronormo 7,2 ; normoblastes 16 ; promégalo 1,2 ; mégalo-blastes 4. Rareté des éléments (4 par champ). Ni mégacaryocytes ni plaquettes. Lésions globulaires très marquées.

Sous l'influence des transfusions répétées et d'une hépato-gastrothérapie massive, peu à peu l'état clinique et sanguin s'améliorent. La température redevient normale, les hémorragies cessent, le teint se recoloré. Le sang s'enrichit de plus en plus. Le 2 juin, le malade présente : G. R. 1.920.000 avec persistance des lésions globulaires ; Hb 40 ; valeur glob. 1 ; G. B. 3.400 ; poly neutro 50 ; éosino 4,5 ; baso 0,5 ; métamyélo 2 ; lympho 2 ; grands lympho 14 ; monocytes 27. 80.000 hémato-blastes. La ponction sternale montre le début d'une régénération médullaire : poly neutro 3 ; éosino 1 ; métamyélo 2 ; myélo neutro 18 ; éosino 1 ; promyélo 2 ; hémohistio 3 ; hémocyto 3 ; pronormo 21 ; normoblastes 25 ; promégalo 6 ; lympho 2 ; monocytes 3 ; plasmo-cyte 1. Sternum nettement riche (plus de 20 éléments par champ) avec réaction normo-mégalo-blastique. Cependant grosses lésions globulaires avec mégalo-cytose et basophilie. Métabolisme basal — 2 %.

Dans les semaines qui suivirent, l'ascension du taux globulaire se fit régulièrement bien que toujours au ralenti et ce n'est que le 2 septembre qu'il a atteint 3.700.000.

En résumé, anémie grave primitivement aplastique chez un sujet intoxiqué par le benzol, chez lequel, à l'aide du traitement (et grâce aussi à la suppression du toxique), on est peu à peu parvenu à mettre fin à l'état de sidération de la moelle osseuse. Au moment de la mesure du métabolisme basal (que l'existence de fièvre avait rendue impossible auparavant) la moelle se trouvait déjà apparemment en pleine régénération et pourtant les échanges respiratoires furent encore loin de dépasser la limite normale.

OBS. 2. — *Anémie perniciosiforme aplastique familiale* (1). L'enfant Cham..., 13 ans, suivi par le Dr EMILE-WEIL depuis janvier 1935, est atteint d'une anémie grave hyperchrome (G. R. autour de 2.000.000, valeur glob. 1,5) avec leucopénie (2.000 à 4.000 G. B.) et mononu-

1. Cette observation a été communiquée par le Dr P. EMILE-WEIL à la Société médicale des Hôp. de Paris, le 11 février 1938.

cléose (autour de 80 %), découverte à l'âge de 11 ans. Il existe en outre une tendance hémorragique marquée (purpura, ecchymoses faciles, gingivorragies). Cette anémie est familiale, car le frère du malade a présenté depuis l'âge de 7 ans une anémie analogue et en est mort au bout de quelques mois dans un grand syndrome hémorragique.

En dehors de l'anémie, l'enfant présente un aspect adiposo-génital : taille 1 m. 39 pour un poids de 37 kgr. 500. Obésité avec bourrelets graisseux, double menton, seins volumineux. Ectopie du testicule droit et atrophie du côté gauche.

L'anémie est du type aplasique comme l'indique la rareté des réticulocytes sanguins (1 p. 300) et la pauvreté de la moelle aux ponctions sternales (2 à 3 éléments par champ) de même que le faible pourcentage des érythroblastes (moins de 10 %) des myélogrammes.

Rebelle à l'hépatothérapie, l'affection fut considérablement améliorée par les extraits testiculaires, notamment par la testostérone. C'est en cours de traitement, alors que le syndrome adiposo-génital était déjà considérablement amélioré que nous avons mesuré le métabolisme basal (19 avril 1937). Il fut trouvé diminué de — 13 %. L'anémie était alors encore aussi prononcée qu'auparavant, mais le myélogramme montra déjà (dès le mois de mars) un certain réveil de l'érythropoïèse. *Hémogramme* : G. R. 2.030.000 ; Hb 60 ; valeur glob. 1,5 ; G. B. 3.800 ; poly neutro 12 ; éosino 2 ; lympho 20 ; grands lympho 48 ; monocytes 18. 45.000 hémotoblastes.

En résumé, anémie grave, primitivement aplastique mais se trouvant déjà au début de la régénération, associée à un syndrome adiposo-génital. Amélioration par l'opothérapie testiculaire. Métabolisme basal abaissé.

Conclusions.

Les quelques observations d'anémie, résumées plus haut, font entrevoir toute la complexité du problème, posé par les modifications des échanges respiratoires dans ces affections.

Une infinité de facteurs, susceptibles de les modifier, intervient en effet et souvent se neutralise :

1^o Tout d'abord, dans certains cas, la *cause* même de l'anémie :

a) Le *cancer* par exemple n'exerce-t-il pas une action propre sur les échanges respiratoires ? Il semble que ceux-ci restent normaux dans la plupart des tumeurs malignes ; cependant divers auteurs les ont trouvés considérablement augmentés dans certains cas malgré l'absence de fièvre et d'anémie (WALLERSTEINER 1914, GRAFE 1922). C'est donc encore une question peu

élucidée et la localisation anatomique, le degré d'infection et la tendance hémorragique de la tumeur interviennent certainement, chacune pour une part, dans le résultat final.

b) *Les syndromes endocriniens*, qui déterminent de l'anémie, abaissent d'habitude le métabolisme basal : myxœdème, syndromes adiposo-génitaux hypophysaire et orchitique. On ne doit cependant pas oublier que des affections des glandes endocrines (la maladie de Basedow mais aussi le myxœdème et des affections ovariennes ou hypophysaires encore mal connues) peuvent n'entraîner une anémie grave que par le processus mécanique des hémorragies utérines ou même celui des syndromes hémogéniques à l'origine desquels on découvre en effet de plus en plus souvent des dérèglements des glandes à sécrétion interne. On conçoit ainsi que les modifications du métabolisme basal, observées dans ces anémies post-hémorragiques et régénératives, ne seront pas alors en rapport avec le degré de l'érythropoïèse et le type de l'anémie mais avec le déséquilibre endocrinien en cause.

c) Enfin nous ne ferons que citer pour mémoire les diverses *maladies du sang* (leucémies, lymphogranulomatoses, etc.) qui s'accompagnent presque toujours d'une certaine anémie et où c'est encore l'affection *causale* qui conditionne les échanges respiratoires.

2^o C'est seulement après avoir tenu compte de la cause même de l'anémie qu'on est autorisé à chercher une explication au métabolisme basal de cette dernière dans la nature de la *réaction érythropoïétique* de la moelle osseuse.

D'après ce que nous avons vu dans les polyglobulies, une moelle suractive devrait augmenter les échanges respiratoires et en effet, les deux seules augmentations que nous avons notées (en dehors de l'obs. Pan... où est intervenue l'hyperthyroïdie) ont été observées : 1^o dans une anémie pernicieuse avec moelle extrêmement active, mégaloblastique d'abord, normoblastique ensuite ; 2^o au cours d'une anémie cancéreuse perniciosiforme, au moment d'une poussée de réparation précipitée à la suite de l'hépatothérapie avec crise réticulocytaire intense.

Cependant, nous n'avons pas retrouvé cette activation des échanges respiratoires dans les autres cas d'anémie *plastique* qu'il se soit agi d'anémie de Biermer (cas Brou...) ou d'anémie post-hémorragique, normoblastique (cas Lio..., Delaf...). Inverse-

ment, si le seul cas vraiment typique d'anémie aplastique s'est accompagné d'un métabolisme bas (cas Cham...), il est vraisemblable que nous le devons beaucoup plus au syndrome adiposogénital coexistant qu'au caractère aplasique de l'anémie.

Faut-il chercher une explication à cette fixité relative (entrevue déjà par divers auteurs) du métabolisme dans la plupart des anémies, qu'elles soient plastiques ou hypoplastiques, dans l'existence d'actions médullo-inhibitrices, peut-être d'origine splénique, qui retardent l'essaimage extra-médullaire des éléments rouges et font que la réaction normoblastique médullaire de certaines anémies plastiques n'est souvent qu'une image de stase et non pas le témoin d'une activité débordante ?

Ou bien la différence du comportement des anémies normoblastiques et des polyglobulies au moment d'une poussée, vis-à-vis des échanges respiratoires, est-elle due à la réaction myélocytaire de la moelle, en général diminuée dans les premières et augmentée dans les secondes ? Nous ne le croyons pas, car, comme nous a montré le cas de leucémie myéloïde presque uniquement médullaire, cette réaction ne paraît pas influencer considérablement le métabolisme basal tant qu'elle est cantonnée dans la moelle osseuse.

En somme, nous terminons ce chapitre par des points d'interrogation. Des études plus approfondies seront nécessaires pour aboutir à une solution du problème.

CHAPITRE V

LES ÉRYTHROBLASTOSES CHRONIQUES DE L'ADULTE

I. — Généralités.

P. EMILE-WEIL, P. ISCH-WALL et Suz. PERLÈS ont dans plusieurs études récentes définitivement individualisé l'entité nosologique, déjà entrevue par DI GUGLIELMO, des érythroblastoses chroniques de l'adulte. Ces affections sont caractérisées au point de vue anatomo-pathologique par la transformation myéloïde, c'est-à-dire une hyperplasie érythro-et myélocyto-poïétique de la rate et du foie, contrastant en général avec l'aspect normal ou même l'hypoplasie de la moelle osseuse. Cliniquement, ce sont des splénomégalias en général très volumineuses, accompagnées d'un gros foie, qui évoluent d'une façon lente et insidieuse. Dans le sang on note : 1° des lésions inaccoutumées des globules rouges (anisocytose, polychromatophilie), 2° des hématies nucléées et 3° des formes jeunes de globules blancs dont le taux peut aller jusqu'à donner une formule de leucémie myéloïde. Par contre, rien n'est plus variable que le nombre total des globules rouges (chiffres allant de l'anémie à la polyglobulie) et des globules blancs (chiffres normaux jusqu'aux chiffres leucémiques).

Par conséquent, le tableau clinique et hématologique simulent souvent à s'y méprendre une anémie, polyglobulie ou leucémie et seules les ponctions d'organes (rate et foie) permettront de faire le diagnostic, en décelant la localisation anormale de la réaction myéloïde. Or, le lecteur se souvient de ce que nous avons observé à propos du métabolisme basal des leucémies, à savoir qu'il mettait en évidence la leucopoïèse extra-médullaire alors même qu'elle ne s'extériorisait pas dans le sang périphérique. D'autre part, dans les polyglobulies et dans les phases de régénération intense de certaines anémies, seule la suractivité

érythro-poïétique de la moelle osseuse a pu être incriminée dans l'élévation du métabolisme basal qui y fut observée ; il n'y eut donc rien de plus tentant que de rechercher les modifications de celui-ci dans les érythroblastoses.

II. — Clinique.

Obs. 1. — M. Seb..., 55 ans, est suivi à la consultation du D^r EMILE-WEIL depuis le 21 octobre 1936 pour érythroblastose. Il était venu consulter pour une splénomégalie énorme, atteignant la symphyse pubienne et dépassant la ligne médiane, découverte accidentellement par son médecin traitant. Le foie dépassa d'un travers de main le rebord costal. L'examen de sang pratiqué à ce moment montra : G. R. 6.010.000 ; Hb 110 ; val. glob. 0,91 ; G. B. 51.600 ; poly neutro 40 ; éosino 10 ; baso 1 ; lympho 2 ; grands lympho 5 ; monocytes 5 ; cellule souche 1 ; promyélo éosino 1 ; myélo neutro 21 ; éosino 3 ; baso 1 ; métamyélo 10 ; 17 normoblastes et 11 mégalo blastes pour 100 leucocytes. Anisocytose, anisochromie, polychromatophilie marquée, poikilocytose légère.

Le diagnostic d'érythroblastose fut fait grâce aux ponctions de la rate et du foie qui mirent en évidence une intense réaction myélo-érythroblastique au niveau de ces deux organes.

Dès le 1^{er} novembre 1936 et jusqu'à la fin de décembre, le malade est soumis à la radiothérapie spléno-hépatique. Assez amélioré fonctionnellement et physiquement (les deux organes ayant fortement diminué de volume), il est laissé sans traitement jusqu'à fin février 1937, où l'on reprend les irradiations. On les poursuit avec de courtes interruptions jusqu'au mois de juillet. Le 25 mai 1937, de nouvelles ponctions de rate et de foie permettent encore de retrouver une belle réaction érythroblastique et myélocytaire :

Splénogramme : poly neutro 12 ; éosino 1 ; myélo neutro 28 ; éosino 1 ; hémocyto 2 ; hémohistio 1 ; normoblastes 24 ; mégalo blastes 14 ; lympho jeunes 16 ; monocyte 1. Mégacaryocytes très abondants. Grosse réaction myéloïde et érythroblastique avec mitoses. Erythroblastose typique.

Hépatogramme : poly neutro 5 ; éosino 2 ; métamyélo 1 ; myélo neutro 10 ; éosino 2 ; hémohistio 2 ; hémocyto 6 ; normoblastes 25 ; mégalo blastes 27 ; lympho 19 ; monocyte 1. Nombreux mégacaryocytes. Lame excessivement riche en éléments (20 à 30 par champ). Grosse réaction myéloïde et surtout érythroblastique avec pourcentage mégalo blastique important.

Myélogramme : poly neutro 31 ; éosino 3 ; métamyélo 2 ; myélo neutro 20 ; éosino 1 ; hémocyto 3 ; normoblastes 28 ; mégalo blastes 4 ;

lympho 1 ; grands lympho 6 ; monocyte 1. Rate pauvre en éléments (5 à 6 par champ). Réaction normo-mégaloblastique.

C'est le 18 juin, que nous pratiquons une mesure du métabolisme basal. L'état clinique du malade est alors sans changement depuis plusieurs semaines. La rate, bien que diminuée depuis le début du traitement, n'en reste pas moins très volumineuse (iliaque). Le foie dépasse toujours de trois travers de doigt le rebord costal. G. R. 4.760.000 ; Hb 70 ; val. glob. 0,73 ; G. B. 7.600 ; poly neutro 40 ; éosino 7 ; baso 6 ; lympho 14 ; monocyte 1 ; promyélo 1 ; myélo 26 ; métamyélo 5 ; 4 normoblastes pour 100 leucocytes. Métabolisme basal + 16 %. Le malade ne présentait, cliniquement, aucun signe de dysthyroïdie. Dans le sérum, on trouva : 7 gr. 60 de lipides totaux et 1 gr. 50 de cholestérol.

L'évolution de la maladie fut brusquement aggravée un mois plus tard par l'apparition d'une pleurésie séro-fibrineuse gauche qui, augmentant rapidement, nécessita plusieurs ponctions évacuatrices. Le culot de centrifugation du liquide était essentiellement constitué par des cellules myélocytaires. Cependant, son inoculation tuberculisa le cobaye. Trois mois plus tard, alors que la pleurésie fut déjà à peu près résorbée, le malade succomba à un collapsus cardiaque.

On conçoit que tous ces faits nous aient empêchés de pratiquer de nouvelles mesures de métabolisme basal.

En résumé, érythroblastose spléno-hépatique ancienne, très améliorée par la radiothérapie. Le métabolisme basal, mesuré au cours du traitement, ne fut que très modérément augmenté (+ 16 %) alors que, malgré l'amélioration clinique considérable, le foie et surtout la rate étaient encore très hypertrophiés et présentaient les modifications caractéristiques de l'affection. Ce cas tendrait plutôt à nous faire hésiter sur l'action énergétique possible de l'érythro-myélopoïèse splénique, à moins que l'on n'admette que le débit érythro- et myélocytaire de la rate puisse être dans certains cas plus faible que ne le laisserait supposer l'hyperplasie anatomique de cette dernière, ceci surtout si la rate vient d'être soumise à une radiothérapie prolongée et se trouve plus ou moins inhibée sous l'influence des rayons X. D'ailleurs, dans les leucémies également, les cas traités, même s'ils ne se trouvaient pas encore au maximum de la rémission, ont pu donner des métabolismes peu élevés, plus bas que des leucémies non traitées, alors même que les caractères cliniques et hématologiques des deux ne différaient guère au

moment de la mesure (comparer en particulier les observations 1 et 4 de leucémies lymphatiques).

Obs. 2. — M^{me} Vern..., 65 ans, est suivie par le D^r EMILE-WEIL depuis début 1927, pour crypto-érythroblastose, s'extériorisant par une splénomégalie massive, découverte en 1924 et qui a depuis, augmenté progressivement de volume. Traitée au début sans grand succès par les rayons X, la malade, qui présente un très bon état général, reste depuis mai 1937 sans aucun traitement et n'est plus revue à la consultation qu'à des intervalles éloignés. C'est le 26 novembre 1937 que l'on mesure son métabolisme basal. L'état général de la malade est sans changement de même que la rate qui, extrêmement volumineuse, occupe tout le côté gauche de l'abdomen (40 cm. sur la ligne mamelonnaire) ; le foie, également hypertrophié, mesure 22 cm. dans sa plus grande dimension verticale. G. R. 4.040.000 ; Hb 70 ; val. glob. 0,86 ; G. B. 5.000 ; poly neutro 57 ; éosino 2 ; baso 2 ; lympho 1 ; grands lympho 11 ; monocytes 9 ; promyélo 1 ; myélo 10 ; métamyélo 7 ; 3 normoblastes pour 100 leucocytes. Les dernières ponctions couplées, pratiquées six mois auparavant ont décelé une myélopoïèse et érythropoïèse intenses au niveau du foie et de la rate, contrastant avec la pauvreté relative de la moelle osseuse.

Le métabolisme basal est augmenté de + 41 %. Or, la malade présente quelques petits signes cliniques de sympathicotomie : pouls au repos 84 (apyrexie complète), éréthisme cardiaque et palpitations. Dans le sang : lipides totaux 6 gr. 25 ; cholestérol 1 gr. 90. Glutathion total 326 mgr. ‰, dont 0 d'oxydé.

En résumé, crypto-érythroblastose typique avec légère anémie et myélémie et avec une spléno-hépatomégalie massive, datant de plusieurs années, sans aucune tendance à l'aggravation, mais résistant à la radiothérapie. Le métabolisme basal y fut fortement augmenté ; on y nota, en outre, quelques petits signes de sympathicotomie, analogues à ceux qu'on observe dans le Basedow.

Obs. 3. — M^{me} Lal..., 49 ans, consulte le 28 août 1938 pour splénomégalie, découverte par son médecin traitant 8 jours auparavant. Dans les antécédents, on ne note que l'apparition — au début de l'année — de méno- et de métrorragies qui ont cédé au traitement médical. Amaigrissement progressif depuis quelques mois.

A l'examen, on est frappé par le volume de la rate qui dépasse en bas la ligne ombilicale et déborde à droite la ligne médiane. Le foie,

non abaissé, est perçu jusqu'à deux travers de doigt au-dessous du rebord costal.

Hémogramme : G. R. 3.930.000 ; Hb 80 ; val. glob. 1,01 ; G. B. 8.600 ; poly neutro 68,5 ; baso 0,5 ; métamyélo 2 ; myélo neutro 8 ; éosino 0,5 ; éosino baso 0,5 ; lympho 10 ; grands lympho 5 ; monocytes 5 ; 0,5 normoblastes pour 100 leucocytes. Importantes lésions des globules rouges (anisocytose, polychromatophilie).

Myélogramme : poly neutro 26 ; métamyélo 5 ; myélo neutro 3 ; promyélo 0,5 ; hémohistioblastes rares ; hémocyto 1 ; pronormo 10 ; normoblastes 42 ; promyléo 1,5 ; mégalo blastes 4 ; lympho 4 ; monocytes 3. Nombreux éléments par champ. Gros nids de normoblastes. avec paquets d'hémocytoblastes. Nombreuses mitoses. Nombreux mégacaryocytes ; 58,5 % d'érythroblastes, donc végétation normoblastique de la moelle.

Splénogramme : poly neutro 9 ; éosino 0,5 ; métamyélo 4 ; myélo 5 ; promyélo 11 ; hémohistio 2 ; hémocyto 3 ; pronormo 5 ; normoblastes 24 ; promégalo 1 ; mégalo blastes 3 ; lympho jeunes 27,5 ; monocytes 5. Très nombreux éléments par champ (40 à 50). Nombreux mégacaryocytes. Lame typique d'érythroblastose.

Hépatogramme : poly neutro 36 ; éosino 1 ; promyélo 2 ; hémocyto 2 ; promégalo 1 ; mégalo blastes 8 ; pronormo 4 ; normoblastes 8. Nombreuses cellules hépatiques. Foie typique d'érythroblastose.

Le métabolisme basal est trouvé augmenté de + 44 %. Comme chez la malade précédente, on note ici quelques signes de dystonie neuro-végétative et d'hyperthyroïdisme : une certaine instabilité dans le comportement avec émotivité facile, un regard brillant et mobile, sans qu'il y ait exophtalmie manifeste, un léger tremblement des extrémités. Le glutathion sanguin est de 435 mgr. ‰, dont 0 de forme oxydée.

Pendant tout le mois de septembre, la malade est traitée par radiothérapie splénique. Sous l'influence de celle-ci, la rate diminue considérablement de volume et ne dépasse plus les fausses côtes que de 3 à 4 travers de doigt. Le 8 octobre, on note : G. R. 2.350.000 ; Hb 450 val. glob. 1 ; G. B. 2.800 ; poly neutro 70 ; lympho 11 ; grands lympho 10 ; monocytes 8 ; myélo 1 ; 3 normoblastes pour 100 leucocytes. Le métabolisme basal est trouvé à cette date, sans aucun changement : + 40 %. Le glutathion sanguin qu'on dose alors pour la seconde fois, est de 279 mgr. ‰. La forme oxydée fait toujours entièrement défaut.

On arrête les rayons X et l'on se contente de lutter contre l'anémie par l'administration d'extraits de foie. Les irradiations sont reprises au début de novembre et l'on assiste alors à nouveau à une diminution considérable du volume de la rate, qui au bout de 15 jours ne déborde plus les fausses côtes que de deux travers de doigt. L'anémie cependant récidive à son tour sous l'influence des rayons X et le

22 novembre, on trouve : G. R. 2.280.000 ; Hb 65 ; val. glob. 1,4 ; G. B. 4.400 ; poly neutro 75 ; lympho 9 ; grands lympho 9 ; monocytes 6 ; myélo 1. Le métabolisme basal reste toujours à + 34 %. Les irradiations sont arrêtées et la malade ne reçoit dorénavant qu'un traitement anti-anémique.

Au début de janvier 1939, l'anémie radiothérapique est jugulée : l'état général de la malade est devenu excellent ; le foie et la rate n'ont pas augmenté depuis l'arrêt des rayons. 10 janvier : G. R. 3.400.000 ; Hb 75 ; val. glob. 1,1 ; G. B. 5.400 ; poly neutro 80,5 ; éosino 2 ; métamyélo 5,5 ; myélo neutro 2 ; monocytes 8 ; grands lympho 2 ; vu 1 normoblaste. Lésions globulaires encore importantes mais moins marquées que sur les lames précédentes : anisocytose avec mégaloctyose.

Dans les semaines qui suivent, l'amélioration ne fait que s'accroître : les hémogrammes se rapprochent de plus en plus de la normale, bien qu'on retrouve toujours d'intenses lésions globulaires. Le 21 février, on pratique une nouvelle *ponction sternale* : poly neutro 56 ; éosino 2 ; métamyélo 3 ; myélo neutro 6 ; normoblastes 18 ; mégaloctyoblastes 2 ; grands lympho 7 ; monocytes 6. Sternum nettement pauvre en éléments (3 à 5 par champ) rappelant les sternums typiques d'érythroblastose par le petit nombre d'éléments, par l'absence de mégacaryocytes et l'importance des altérations globulaires. La rate par contre a presque entièrement perdu son aspect spécifique du début.

Splénogramme (3 mars 1939) : poly neutro 8 ; éosino 1 ; grands lympho 70,5 ; lympho jeunes (nucléolés) 12 ; monocytes 5 ; normoblastes 4,5 %. Lame riche à réaction lymphocytaire presque uniforme, sans myélocytes. Malgré une légère réaction érythroblastique on ne peut plus parler de rate d'érythroblastose.

Hépatogramme (3 mars) : absence complète de toute réaction myéloïde. Aspect subnormal.

Or, alors que la crypto-érythroblastose semble en pleine rémission et qu'il n'en reste comme stigmates que les lésions des globules rouges et la pauvreté de la moelle osseuse, le métabolisme basal, refait à ce moment (23 février), n'est trouvé que relativement peu diminué par rapport aux mesures précédentes (surtout si l'on tient compte de la différence de l'appareil de mesure utilisé) ; il reste en effet encore à + 32 % au Plantefol (les premiers examens ont été pratiqués avec l'appareil de Benedict). Ce ne fut qu'au bout de plusieurs semaines que nous constatons une diminution notable des échanges respiratoires, l'état clinique de la malade étant alors depuis longtemps aussi parfait que possible.

Hémogramme du 5 mai 1939 : G. R. 3.800.000 ; Hb 80 ; val. glob. 1,08 ; G. B. 4.600 ; poly neutro 76 ; éosino 2 ; baso 1 ; métamyélo 2 ;

grands lympho 5 ; monocytes 11 ; normoblastes 3. Très grosses lésions globulaires du type érythroblastique, sauf la basophilie. Métabolisme basal + 23 % (Plantefol).

En résumé, il s'est agi d'une crypto-érythroblastose, primitivement atypique, car en plus de la réactivation érythro- et myélopoïétique du foie et de la rate, il coexistait également, du moins au début, avant l'institution de la radiothérapie, une suractivité de la moelle osseuse. Le métabolisme basal y fut considérablement élevé ; cependant, alors que — fait paradoxal — la radiothérapie améliora notablement l'état clinique et fit presque entièrement disparaître les signes d'érythroblastose, notamment la métaplasie myéloïde de la rate et du foie, le métabolisme basal resta longtemps stationnaire et ne diminua d'une manière appréciable qu'à une époque très tardive. Or la malade avait accusé dès le début quelques signes cliniques de dysthyroïdie : instabilité nerveuse, éclat du regard, tachycardie sans parler de l'amaigrissement, trop prononcé pour une érythroblastose isolée. Il est, certes, possible que tous ces signes n'aient représenté que la conséquence directe de l'augmentation des combustions cellulaires (notamment la tachycardie par augmentation du débit circulatoire et l'amaigrissement par exagération de la destruction lipo-proteidique) mais il n'en est pas moins vrai que ces stigmates classiques de basedowisme ont fait défaut dans la plupart des hémopathies avec métabolisme élevé, que nous avons eu l'occasion d'étudier. Par conséquent, on peut supposer que dans notre cas l'élévation de ce dernier n'a pas été due exclusivement à l'affection sanguine (dont l'amélioration ne l'influença que peu et tardivement) mais qu'elle relevait, du moins en partie, d'une suractivité thyroïdienne coexistante (1).

OBS. 4. — M. Fon..., 37 ans, consulte le 16 août 1938 pour grosse rate découverte par son médecin il y a deux ans. Dans les antécédents : une attaque d'hémiplégie droite avec aphasie en janvier 1938, ayant rétrocedé rapidement et n'ayant laissé comme séquelles qu'un peu de dysarthrie et une diminution fonctionnelle du côté droit. Pas d'antécédents avoués de syphilis.

A l'examen : Aucune altération de l'état général. Pas d'amaigrissement. Au cœur : souffle systolique de la base, de timbre rude, se propa-

1. La persistance de la disparition du glutathion oxydé malgré la rémission de l'hémopathie, milite également en faveur de cette hypothèse.

geant du foyer aortique vers les vaisseaux du cou. T. A. 15-10 (Vaquez). A la radioscopie : saillie du bord droit de l'aorte ascendante qui est opacifiée, avec de légers battements à ce niveau. Foie non palpable. La rate par contre dépasse de six travers de doigt le rebord costal mais, peu développée en dedans, reste à deux travers de doigt de la ligne médiane. B.-W. négatif.

Hémogramme : G. R. 5.400.000 ; Hb 75 ; val. glob. 0,69 ; G. B. 16.600 ; poly neutro 89 ; éosino 3 ; baso 2 ; lympho 3 ; monocytes 3. Anisocytose avec ovalocytose. Anisochromie.

Myélogramme : poly neutro 63 ; éosino 2 ; métamyélo 4 ; myélo 7 ; pronormo 2 ; normoblastes 13 ; lympho 5 ; monocytes 4. Lame pauvre sans mégacaryocytes.

Splénogramme : poly neutro 29 ; éosino 1 ; baso 1 ; myélo neutro 6 baso 1 ; hémocyto 1 ; pronormo 4 ; normoblastes 28 ; lympho 14 ; monocytes 15. Nombreux éléments sur les bords, mais richesse moins grande que dans les érythroblastoses typiques. Présence de mégacaryocytes. Aspect de sternum, malgré proportion moindre de myélocytes.

Hépatogramme : poly neutro 75 ; baso 2 ; myélocyte 1 ; lympho 13 ; monocytes 9. Nombreuses cellules hépatiques.

Le métabolisme basal est trouvé entièrement normal : — 3 %. Contrairement aux deux malades précédents, on ne décèle d'ailleurs aucun signe clinique d'hyperthyroïdie ou de sympathicotomie. Dans le sérum sanguin on dose 6 gr. 60 de lipides totaux, 1 gr. 50 de cholestérol. Le glutathion sanguin total est de 456 mgr. ‰ dont 0 de forme oxydée.

A partir de mi-septembre, on institue un traitement par suppositoires mercuriels (pensant à une origine spécifique de la splénomégalie). Après un mois de traitement, le malade dit se sentir mieux, bien que la rate soit restée sans changement. *Hémogramme* du 18 octobre : G. R. 5.110.000 ; Hb 100 ; val. glob. 0,98 ; G. B. 11.600 ; poly neutro 87 ; éosino 2 ; myélo neutro 2 ; métamyélo 1 ; lympho 4 ; grands lympho 2 ; monocytes 2. Anisocytose avec mégalocytose. Le métabolisme basal est de + 14 %.

Après une nouvelle série de traitement mercuriel (20 suppositoires) vers la mi-novembre, l'amélioration devient manifeste et la rate apparaît nettement diminuée. 15 novembre : G. R. 4.930.000 ; Hb 90 ; val. glob. 0,81 ; G. B. 6.000 ; poly neutro 82 ; éosino 5 ; baso 2 ; métamyélo 1 ; myélo neutro 4 ; lympho 2 ; grands lympho 2 ; monocytes 4. Anisocytose et légère anisochromie. Métabolisme basal + 20 %.

Quinze jours plus tard on pratique une nouvelle ponction de rate : on y décèle toujours une réaction érythroblastique (18 %) et myélocitaire (3 %). Les deux sont cependant beaucoup moins marquées qu'au début.

En résumé, il s'est agi d'une splénomégalie érythroblastique isolée avec une très faible réaction myélocytaire et intégrité presque complète du foie, tous signes ne permettant pas de faire entrer ce cas dans le cadre des érythroblastoses typiques.

Le métabolisme basal y a été normal ou subnormal au début, faiblement élevé plus tard mais — fait curieux — son augmentation progressive contrasta avec l'amélioration clinique et la diminution de la splénomégalie de même qu'avec la rétrocession de l'activité érythro- et myélopoïétique de la rate.

Conclusions.

On voit que le métabolisme basal ne paraît pas avoir la même signification dans les érythroblastoses que dans les leucémies. Il est vrai, que dans les deux crypto-érythroblastoses les plus prononcées (du moins en ce qui concerne le développement de la rate et du foie : obs. 2 et 3), il a été trouvé considérablement élevé ; qu'il ne l'a été que très modérément dans une érythroblastose améliorée par la radiothérapie (obs. 1) et, qu'enfin il a été normal ou peu élevé dans une forme atypique, peu accusée et localisée à la rate (obs. 4).

Cependant, dans celle des deux érythroblastoses à échanges respiratoires élevés où nous avons pu saisir les variations du métabolisme en fonction de la maladie, nous avons constaté qu'il ne correspondait pas du tout à l'évolution de cette dernière et notamment pas à celle de la splénomégalie et de l'activité myélopoïétique de la rate (obs. 3). Or dans cette observation, comme d'ailleurs aussi dans l'autre cas à métabolisme augmenté, il existait quelques signes cliniques (1) de dysthyroïdie qui, eux aussi, ne varièrent guère à la suite du traitement.

C'est pourquoi, à l'encontre de ce que nous avons fait dans les leucémies, nous n'avons plus le droit ici d'attribuer l'augmentation du métabolisme basal exclusivement aux anomalies de l'érythro- et de la leucopoïèse. Il est probable au contraire que cette augmentation relève au moins en partie, d'une suractivité simultanée de la glande thyroïde ce qui n'empêche d'ailleurs pas de supposer que cette hyperthyroïdie n'est pas primitive mais

1. Et aussi des signes humoraux : disparition du glutathion oxydé qui a également persisté malgré l'amélioration de l'hémopathie.

consécutive à la métaplasie anormale de la rate et du foie (voir à ce sujet le chapitre consacré au rôle de la glande thyroïde dans les hémopathies).

De toute façon quelle que soit la filiation réelle des phénomènes, l'intrication fréquente de l'hyperthyroïdie et de l'érythroblastose chronique de l'adulte, est un fait qui à lui seul mérite d'être souligné et retenu.

CHAPITRE VI

LES LYMPHOGRANULOMATOSES MALIGNES

I. — Historique.

Les échanges gazeux dans les lymphogranulomatoses malignes ont été étudiés pour la première fois par GRAFE (1922) qui dans six cas sur sept (tous apyrétiques et sans anémie grave) nota une augmentation nette mais assez modérée (entre $+15\%$ et $+27\%$) sauf dans un cas où elle a atteint $+64\%$: ce dernier ne fut d'ailleurs pas plus évolutif que les autres, ôtant ainsi au métabolisme basal toute signification pronostique. L'auteur explique l'exagération des processus oxydatifs par la production au niveau des cellules de Sternberg de toxines agissant sur le métabolisme cellulaire.

A part cette étude, nous n'avons trouvé dans la littérature qu'une observation de STOLZ (1925) qui signale dans un cas de lymphogranulomatose avec grosse rate (mais aussi avec fièvre vespérale) un métabolisme basal de $+30\%$, et une étude de HOLBOLL (1928) qui insiste sur l'augmentation du métabolisme basal dans les lymphogranulomatoses et lui attribue une valeur pronostique.

II. — Clinique.

Nous avons étudié cinq cas de maladie de Hodgkin typique et un cas de réticulo-endothéliose qui malgré ses caractères anatomo-pathologiques particuliers n'a été probablement qu'un Hodgkin au début dont il a en effet épousé toute la symptomatologie clinique.

OBS. 1. — M. Arp..., 30 ans, est suivi par le D^r EMILE-WEIL depuis mai 1936 pour maladie de Hodgkin dont le début, remontant à septembre 1935, a été caractérisé par l'apparition d'adénopathies d'abord

cervicales, puis généralisées et par des poussées de fièvre. Depuis ce temps, le malade a subi plusieurs séries de radiothérapie dont la dernière en mars 1937. L'affection, très améliorée sous l'influence du traitement, commença à s'aggraver à nouveau depuis fin juin. En juillet 1937, le malade se trouve en pleine poussée : il présente d'assez volumineuses adénopathies cervicales et sous-maxillaires (du volume d'une grosse noix), axillaires et inguinales, ces dernières très peu développées. Pas de prurit mais quelques placards érythémateux au niveau de la nuque. Le foie est palpable jusqu'à trois travers de doigt au-dessous des fausses côtes. La rate, par contre, n'est que perceptible et non palpable. La température est subfébrile.

Hémogramme (15 juillet) : G. R. 3.250.000 ; Hb 60 ; vai. glob. 0,92 ; G. B. 13.400 ; poly neutro 86 ; éosino 3 ; lympho 2 ; grands lympho 3 ; monocytes 3. Anisocytose avec poikilocytose.

Adénogramme (ganglion cervical) : poly neutro 4 ; éosino 1 ; lympho 62 ; lympho jeunes 20 ; monocytes 1 ; plasmocytes 1 ; cellules endothélioides 9 ; cellules de Sternberg typiques 2. Fond très épais avec très nombreux éléments par champ ; nombreuses cellules endothélioides, quelques cellules de Sternberg à noyau boursoufflé et à nucléoles foncés. Hodgkin, malgré un polymorphisme peu prononcé et l'absence d'éosinophilie.

Le métabolisme basal, mesuré à cette date, n'est augmenté que de + 16 %.

On soumet d'abord le malade à un traitement d'essai par le vaccin lymphogranulomateux de Gordon qu'on est cependant obligé de remplacer au bout de quatre injections par la radiothérapie à cause de l'aggravation rapide de l'état clinique : les adénopathies augmentent en effet de volume, de même que la rate qui devient palpable ; vers la mi-septembre, apparaît en outre (toujours au cours de la vaccinothérapie), une métastase vertébrale déterminant une paraplégie spasmodique. Sous l'influence des rayons X on arrive alors à obtenir une certaine rémission, portant autant sur les signes nerveux que sur les autres signes cliniques ; cependant, peu de temps après et malgré la continuation des irradiations, une nouvelle poussée s'installe (augmentation des adénopathies et de la rate et aggravation de l'état général) et le malade décède chez lui, fin octobre 1938.

En résumé, maladie de Hodgkin typique dont le métabolisme basal n'a été qu'à peine augmenté (si l'on tient compte de l'état constamment subfébrile du malade) bien qu'il eût été mesuré au début d'une poussée qui d'ailleurs ne devait être que peu accessible à la radiothérapie.

OBS. 2. — M. Imb..., 39 ans, est suivi à la consultation du D^r EMILE-WEIL pour maladie de Hodgkin depuis octobre 1937.

La première manifestation de la maladie a été une névralgie scapulaire gauche apparue en mars 1937 et qui fut suivie au bout de quelques semaines de l'apparition d'une adénopathie sus-claviculaire homolatérale.

En juin 1937, d'autres ganglions apparaissent, de même que des poussées de fièvre entre 38° et 39°.

Au début d'octobre, l'état général du malade est très altéré (asthénie et amaigrissement marqué), la température oscille entre 37°5 et 39°. Les adénopathies sont généralisées, tout en restant peu volumineuses (du volume d'un haricot à celui d'une grosse noix). Le foie, très volumineux, déborde de plus d'un travers de main le rebord costal. La rate, par contre, n'est qu'à peine perceptible au niveau de son pôle inférieur. Pas de prurit ni de lésions cutanées.

Hémogramme (5 octobre 1937) : G. R. 4.000.000 ; Hb 60 ; val. glob. 0,74 ; G. B. 12.700 ; poly neutro 85 ; éosino 2 ; lympho 5 ; grands lympho 2 ; monocytes 6.

La ponction ganglionnaire, refaite à peu près à la même époque, décele la présence de cellules de Sternberg typiques.

Le métabolisme basal n'est que de + 3 %.

A partir des premiers jours d'octobre le malade est soumis à la télé-radiothérapie générale, mais après une amélioration passagère de 15 jours, son état ne tarde pas à s'aggraver à nouveau malgré la continuation des rayons X : les adénopathies augmentent de volume, mais surtout apparaissent des phénomènes de compression extrêmement graves, dus à des adénopathies médiastinales et à un épanchement pleural bilatéral qui se reproduit rapidement après les ponctions évacuatrices. Le malade, hospitalisé au début de janvier 1938, quitte le service 10 jours plus tard sur sa demande, fébricitant et orthopnéique, dans un état désespéré.

En résumé, il s'est agi d'un cas de maladie de Hodgkin, particulièrement évolutif et rebelle à la radiothérapie, qui malgré une température des plus irrégulières et constamment au-dessus de la normale, ne détermina aucune élévation du métabolisme basal, bien qu'on eût mesuré celui-ci en pleine poussée, avant l'institution même du traitement.

OBS. 3. — M^{me} Séch..., 40 ans, entre dans notre service le 7 juillet 1937 pour adénopathies généralisées, apparues il y a deux ans ; localisées d'abord au cou, elles se sont étendues depuis aux autres aires ganglionnaires, augmentant par poussées successives qui s'accompa-

gnaient, chacune, de prurit et de fièvre. C'est au cours de l'une de ces poussées que nous voyons pour la première fois la malade.

A l'examen : de très volumineuses adénopathies cervicales, axillaires, mammaires gauches, déformant entièrement le sein et inguinales. Elles sont fermes, indolores, en général adhérentes aux plans profonds et immobilisées dans une gangue de périadénite. Aux poumons : respiration soufflante dans l'espace interscapulaire et submatité à la base gauche. Cœur normal. T. A. 12-7. Foie non palpable. La rate, par contre, est palpable jusqu'à la ligne ombilicale, son bord interne reste cependant à quatre travers de doigt de la ligne médiane. Système nerveux normal. Pas de lésions cutanées, mais prurit généralisé. La radioscopie thoracique décèle une trace de liquide dans le sinus gauche et surtout d'énormes masses ganglionnaires médiastinales bilatérales.

Hémogramme (7 juillet) : G. R. 3.390.000 ; Hb 60 ; val. glob. 0,88 ; G. B. 5.600 ; poly neutro 80 ; éosino 2 ; lympho 8 ; monocytes 20. Anisocytose, anisochromie, poikilocytose.

Le diagnostic de maladie de Hodgkin, déjà imposé par la clinique, est confirmé autant par la biopsie d'un ganglion axillaire que par la ponction ganglionnaire.

Adénogramme : poly neutro 3 ; éosino 2 ; lympho adultes 30 ; lympho jeunes (nucléolés) 5 ; cellules réticulo-endothéliales 5 ; cellules de Sternberg typiques 3.

Le métabolisme basal mesuré un jour d'apyrexie (37°1-37°5) est de + 50 %. Or, on ne note aucun signe clinique d'hyperthyroïdie. Lipides sériques 5 gr. 70 ; cholestérol 1 gr. 40.

Dès l'entrée de la malade dans le service, on essaye le traitement par le vaccin lymphogranulomateux de Gordon (une à deux injections par semaine, selon la tolérance de la malade). Le résultat n'est pas encourageant : on ne note en effet aucune modification des adénopathies ni de la rate. Une dizaine de jours après l'institution du traitement, apparaissent en outre des signes nets d'épanchement pleural gauche avec dyspnée qui nécessite une ponction évacuatrice : le liquide est clair, citrin et contient de très nombreuses cellules endothéliales et des lymphocytes, sans germes. La vaccinothérapie est suspendue après un mois d'essai ; la malade désirant passer à la campagne le reste de l'été, on ne la revoit qu'au début du mois d'octobre.

A son retour, cependant, son état s'est à tel point aggravé — la malade est à nouveau en pleine poussée ganglionnaire et, en outre, extrêmement dyspnéique et cyanosée par suite d'un épanchement pleural bilatéral — que l'on est obligé de recourir à un traitement moins aléatoire que la vaccinothérapie : après l'évacuation complète de la pleurésie, on institue une téléradiothérapie générale. *L'hémogramme* établi avant le début de ce traitement est le suivant : G. R.

4.700.000 ; Hb 65 ; val. glob. 0,69 ; G. B. 11.700 ; poly neutro 78 ; éosino 5 ; lympho 2 ; lympho jeune 1 ; monocytes 5 ; métamyélo 9.

Le métabolisme basal, mesuré à la même date (5 octobre), est de + 52 % (température 37°7).

Sous l'influence des rayons X, la poussée est assez rapidement jugulée. La pleurésie bilatérale se tarit après deux ponctions évacuatrices. La fièvre, intermittente depuis le début de l'affection, disparaît peu à peu, de même que le prurit. Les adénopathies, y compris les ganglions médiastinaux, diminuent aussi considérablement, de même que la rate. La rémission thérapeutique atteint bientôt une telle ampleur que la malade, se croyant près de la guérison, demande à quitter l'hôpital (8 janvier 1939). Or, le métabolisme basal refait deux jours avant sa sortie, en apyrexie complète, reste à + 52 %.

En résumé, maladie de Hodgkin typique, compliquée d'épanchement pleural bilatéral, remarquablement sensible à la radiothérapie. Le métabolisme basal y a été mesuré à trois reprises, dans des conditions cliniques éminemment dissemblables ; or, il a été trouvé toutes les fois, extrêmement élevé et à des taux presque identiques les uns aux autres, alors qu'au moment de ces examens, la malade s'était trouvée tantôt (deux fois) en pleine poussée, tantôt (une fois) au maximum d'une rémission thérapeutique.

OBS. 4. — M^{lle} van Hou..., 38 ans, consulte le D^r EMILE-WEIL le 8 juin 1937 pour une adénopathie cervicale. A présenté, il y a 3 ans, une première adénopathie sus-claviculaire droite qui, traitée par radiothérapie, disparut après six séances. Deux ans plus tard, apparut une nouvelle masse ganglionnaire du côté droit du cou qui, passant par des phases d'augmentation et de rémission, a persisté jusqu'à ce jour. De plus, depuis un an sont survenues des poussées de fièvre à 38° et 39°, de l'asthénie et de l'amaigrissement. En mars 1937, colique néphrétique avec rétention d'urine.

A l'examen : volumineuse adénopathie sus-claviculaire droite du volume d'une grosse orange, de consistance ferme, indolore. Pas d'autres ganglions. Foie et rate palpables jusqu'à trois travers de doigt au-dessous du rebord costal.

Hémogramme : G. R. 5.090.000 ; Hb 70 ; val. glob. 0,7 ; G. B. 16.600 ; poly neutro 80 ; métamyélo 1 ; lympho 13 ; monocytes 6. Anisocytose légère.

Le diagnostic de lymphogranulomatose maligne est fait par la ponction ganglionnaire.

Adénogramme : poly neutro 2 ; éosino 1,5 ; lympho adultes 67,5 ;

lympho jeunes 12 ; monocyte 1 ; cellules du type endothélioïde avec un gros noyau binucléolé 11 ; cellules de Sternberg typiques 5. Aspect peu polymorphe avec éosinophilie discrète, mais présence de cellules endothélioïdes nombreuses et de Sternberg typiques : Hodgkin.

L'état fébrile de la malade nous empêche à ce moment de pratiquer un examen du métabolisme basal. Sous l'influence de la radiothérapie, les signes cliniques ne tardent pas à s'améliorer : rate et adénopathies diminuent considérablement, de même que la fièvre.

En décembre 1937 (la malade fait alors un court séjour dans notre service pour une colique néphrétique) la maladie de Hodgkin se trouve en pleine phase de rémission : on ne décèle plus au niveau du cou que quelques petits ganglions du volume d'une petite noix, mobiles et indolores, échelonnés le long des chaînes jugulaire et spinale droites. Le foie ne dépasse que d'un travers de doigt le rebord costal, la rate n'est plus palpable.

Hémogramme (3 décembre) : G. R. 4.260.000 ; Hb 75 ; val. glob. 0,88 ; G. B. 9.200 ; poly neutro 76 ; éosino 1 ; lympho 4 ; grands lympho 3 ; monocytes 15 ; myélo neutro 1.

L'apyrexie complète permet la mesure du métabolisme basal. Il n'est que de + 5 %.

En somme, maladie de Hodgkin caractérisée par adénopathie cervicale, splénomégalie et fièvre, dans laquelle le métabolisme basal n'a pu être mesuré à cause de cette dernière que pendant une rémission thérapeutique. Contrairement à l'observation précédente, il y a été trouvé normal.

Obs. 5. — M^{lle} Bid..., consulte le 9 décembre 1937 pour une volumineuse adénopathie cervicale bilatérale apparue depuis quelques semaines et augmentant depuis progressivement sans s'accompagner d'aucun autre symptôme clinique.

A l'examen : température subnormale ; énorme tuméfaction des régions sous-maxillaires, formée d'un amas de gros ganglions inclus dans une gangue de périadénite et donnant au cou un aspect proconsulaire. Pas d'autres adénopathies. Rate non palpable.

Hémogramme : G. R. 4.710.000 ; Hb 85 ; val. glob. 0,9 ; G. B. 15.000 ; poly neutro 82 ; éosino 5 ; lympho 3 ; grands lympho 5 ; monocytes 5.

Adénogramme : poly neutro 6 ; éosino 3,5 ; lympho 69,5 ; lympho jeunes 5,5 ; lymphoblastes 14 ; cellules endothélioïdes 7,5 ; cellules de Sternberg 1. Lame riche en éléments avec polymorphisme peu prononcé, mais présence de Sternberg typiques : Hodgkin.

Sous l'influence de la radiothérapie les ganglions diminuent de vo-

lume en même temps qu'ils deviennent mobiles, se libérant de la gangue de périadénite qui disparaît peu à peu. C'est pendant cette cure radiothérapique que l'on pratique une mesure du métabolisme basal (le 5 février 1938). On le trouve à + 24 %. *L'hémogramme* est alors le suivant : G. R. 4.290.000 ; Hb 75 ; val. glob. 0,87 ; G. B. 14.400 ; poly neutro 74 ; éosino 3 ; métamyélo 10 ; lympho 7 ; monocytes 6.

En résumé, il s'est agi d'un cas d'adénopathie cervicale isolée d'origine hodgkinienne qui, bien que déjà considérablement améliorée, par la radiothérapie, n'en détermina pas moins une augmentation des échanges respiratoires.

OBS. 6. — M. Stro..., 44 ans, entre dans notre service le 25 avril 1938 pour adénopathies généralisées, apparues depuis un mois et accompagnées de poussées fébriles et de prurit.

Hémogramme : G. R. 4.860.000 ; Hb 80 ; val. glob. 0,8 ; G. B. 6.800 ; poly neutro 48 ; éosino 21 ; lympho 2 ; grands lympho 15 ; monocytes 13 ; métamyélo 1.

On pratique à la fois une biopsie et des ponctions ganglionnaires. Ni l'une ni l'autre ne sont affirmatives. La première conclut à une réticulo-endothéliose de nature indéterminée.

L'adénogramme est le suivant : poly neutro 3,5 ; éosine 1,5 ; lympho 15 ; lympho jeunes 76 ; lymphoblastes 6 ; plasmocytes 6,5 ; monocytes 1,5 ; cellules endothélioïdes 3. Très nombreuses cellules, au contact les unes des autres. Nombreuses mitoses normales et anormales. Cependant l'aspect de la lame est trop varié pour une leucémie. Il ne donne non plus aucune figure caractéristique du Hodgkin : les cellules endothélioïdes ont un aspect régulier et ne prennent nulle part l'aspect de cellules de Sternberg.

On institue, sans tarder, la radiothérapie générale qui amène rapidement, tout d'abord le retour de la température à la normale et ensuite une diminution notable des adénopathies. C'est à cette époque seulement, alors qu'il ne persiste plus qu'une température subfébrile (37°5-37°9) que nous pratiquons la première mesure du métabolisme basal (le 7 mai 1938, après 4 séances de rayons X) : il est augmenté de + 29 %.

Le 14 mai, le malade quitte le service, très amélioré, mais il continue à subir des irradiations. Le 16 juin, on refait un nouvel examen de son métabolisme basal : les adénopathies ont alors presque entièrement disparu. La rate par contre n'est qu'à peine diminuée. Température normale. G. R. 5.000.000 ; Hb 90 ; val. glob. 0,9 ; G. B. 7.600. Métabolisme basal : + 13 %.

En résumé, il s'est agi d'un cas assez particulier de réticulo-

endothéliose ganglionnaire généralisée dont l'aspect clinique fut celui d'une maladie de Hodgkin. Bien qu'à plusieurs reprises on se soit efforcé en vain de déceler des cellules de Sternberg aux ponctions ganglionnaires, il est probable que ce cas (le malade a été malheureusement perdu de vue depuis) n'ait été qu'une lymphogranulomatose maligne atypique, prise à son extrême début anatomo-pathologique.

Quoi qu'il en soit, le métabolisme basal, relativement élevé à la première mesure (mais en état subfébrile) revint presque à la normale lorsque la rémission s'accrut.

Conclusions.

Sur les six observations résumées ci-dessus, nous n'avons trouvé d'augmentation des échanges respiratoires que dans quatre cas. Cette augmentation fut d'ailleurs en général (sauf dans un cas) relativement modérée, si l'on tient compte de la présence presque constante d'un état subfébrile.

1° Dans aucune de ces observations nous n'avons pu déceler le moindre signe clinique d'une atteinte simultanée du corps thyroïde.

2° Le degré de l'augmentation du métabolisme basal ne fut pas non plus toujours en rapport avec l'étendue et le volume des adénopathies, comme le prouve le tableau suivant.

TABLEAU VI.

Ganglions	Métab. basal %	Ganglions	Métab. basal %
± (obs. 6, après radio- thérapie)	+13	+++ (obs. 2)	+3
+ (obs. 4)	+ 5	++++ (obs. 3)	+50
++ (obs. 5)	+24	++++ (obs. 6 a- vant radiothérapie)	+29

Le métabolisme basal comparé au volume des adénopathies dans les maladies de HODGKIN.

Cependant, les deux cas caractérisés par des adénopathies particulièrement développées (obs. 3 et 6) ont également accusé le métabolisme le plus élevé (+ 50 % et + 29 %). Il importe néan-

moins d'ajouter que dans l'un de ces deux cas (obs. 3), la rémission thérapeutique et la diminution des ganglions n'ont guère modifié les échanges respiratoires.

3° Le volume de la rate ne doit pas être non plus considéré comme le principal ou unique responsable de l'augmentation des combustions, comme le dénotent bien les quelques chiffres ci-après, comparés au degré apparent de la splénomégalie.

TABLEAU VII.

Volume de la rate	Métab. basal %	Volume de la rate	Métab. basal %
— (obs. 5)	+24	+ (obs. 2)	+ 3
± (obs. 1)	+16	+ (obs. 6, au mo-	+29
± (obs. 4)	+ 5	ment de la poussée	
		ganglionnaire)	
+ (obs. 6, après	+13	++ (obs. 3)	+50
disparition des gan-			
glions)			

Le métabolisme basal comparé au volume de la rate dans les maladies de HODGKIN.

4° Il est possible par contre que les deux facteurs (adénopathies et splénomégalie) interviennent, simultanément l'un et l'autre chacun pour un peu, dans l'activation des processus oxydatifs. De toute manière, cette action est très inconstante à l'encontre des leucémies.

D'autre part, si le métabolisme basal traduit peut-être l'activité *actuelle* de la lymphogranulomatose (le degré de l'intoxication de l'organisme par les toxines hodgkiniennes, selon la conception de GRAFE), son augmentation excessive ne doit pas faire craindre une résistance particulière à la radiothérapie, bien au contraire : il n'a été que de + 16 % et + 3 % dans les cas 1 et 2 qui devaient résister au traitement et aboutir assez rapidement à la mort. Inversement les cas 3 (MB à + 50 %) et 6 (MB à + 29 %) ont été éminemment sensibles aux rayons X.

CHAPITRE VII

LES SPLÉNOMÉGALIES

Dans ce chapitre nous n'envisagerons que les affections dans lesquelles la splénomégalie a été ou bien l'unique symptôme ou bien le signe clinique dominant, sans vouloir cependant revenir sur les grosses rates isolées que des ponctions couplées nous ont amenés à classer dans l'une des affections décrites antérieurement (leucémies, crypto-érythroblastoses).

Les résultats des mesures du métabolisme basal dans les splénomégalies sont encore plus difficiles à interpréter que dans les hémopathies, car ce vaste et imprécis chapitre englobe (même après avoir éliminé tout ce qui rentre dans les catégories précédentes) des affections très diverses et souvent encore mal connues ; en outre, la rareté relative de ces maladies réduit la valeur des statistiques. Enfin l'intrication fréquente avec une atteinte du foie pose le problème de la participation de celui-ci dans les modifications observées du métabolisme basal.

A. — ICTÈRES HÉMOLYTIQUES

I. — Généralités et Historique.

On sait qu'il est classique de décrire à l'anémie hémolytique deux formes distinctes, l'une *congénitale*, bien étudiée par MIN-KOWSKI et CHAUFFARD, l'autre *acquise*, entrevue par HAYEM et décrite par WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. Les deux formes sont caractérisées :

— au point de vue *clinique* : par un ictère évoluant par poussées et une splénomégalie ;

— au point de vue *sanguin* : par une anémie plus ou moins prononcée avec fragilité globulaire dans les solutions hypo-

toniques, un très fort pourcentage de réticulocytes dans le sang et une réaction normoblastique intense dans la moelle osseuse ;

— au point de vue *biochimique* par une hyperbilirubinémie sans bilirubinurie, mais une excrétion anormale d'urobiline dans les urines, enfin par une diminution du cholestérol sanguin.

Cependant l'ictère hémolytique *congénital* serait individualisé en outre par la présence de certaines malformations globulaires (micro- et sphéro-cytose) qui manqueraient dans les formes acquises.

En ce qui concerne l'étiologie et la pathogénie de cette affection, la forme *congénitale* a été attribuée tantôt à la présence dans la circulation de toxines hémolytiques d'origine splénique ou extra-splénique, tantôt à une exagération de la fonction hémolytique de la rate (MINKOWSKI, GILBERT), tantôt enfin à une anomalie constitutionnelle des hématies, cause première de leur destruction excessive au niveau de la rate, dont l'hypertrophie ne serait ainsi que secondaire, « spodogène » (WIDAL et ses élèves). Quant à l'ictère hémolytique *acquis*, son origine serait à chercher dans une infection ou un autre épisode intercurrent qui interviendrait en fragilisant les hématies.

Actuellement, la conception classique d'ictères hémolytiques congénitaux et acquis est battue en brèche par la découverte de formes frustes d'ictère congénital qui se réduisent à l'existence d'une micro-sphérocytose et d'une diminution de la résistance globulaire, anomalies latentes qu'il est fréquent de déceler lors d'une enquête hématologique dans la famille d'un sujet atteint d'ictère hémolytique congénital. Une infection ou une hémorragie suffisent pour déclencher chez ces porteurs sains de malformations sanguines, une anémie hémolytique typique. C'est en se basant sur ces faits que certains auteurs (GÄNSSLEN, PENN, MEULENGRACHT) admettent que les ictères hémolytiques dits acquis sont en réalité d'origine congénitale mais restent primitivement latents et ne s'extériorisent ultérieurement qu'à l'occasion d'un épisode intercurrent quelconque. La grande fréquence de la microcytose dans les ictères considérés comme acquis (signalée déjà par NÆGELI qui cependant ne prend pas partie) milite en faveur de cette hypothèse.

En ce qui concerne le métabolisme basal dans ces affections, aux dires des rares auteurs qui se sont intéressés à la question, il serait augmenté : EPPINGER et SCHWERINER (1920) signalent

déjà une augmentation du métabolisme des protéines, mais ce sont LIEBESNY et SCHWARZ (1922) qui, les premiers, pratiquent dans deux cas d'ictère hémolytique une mesure du métabolisme, basal et le trouvent augmenté de 23 et de 28 %. STOLZ rapporte un cas avec un métabolisme de + 18 %. EPPINGER suppose une relation entre cette élévation et l'activité de la rate hémolytique car, d'après cet auteur la splénectomie ramènerait à la normale autant le métabolisme de base que celui des protéines. Le même clinicien admet cependant, sans essayer de les expliquer, des exceptions à cette règle et cite comme telle une observation de BROCK (1931) dans laquelle la splénectomie détermina une augmentation des échanges.

II. — Clinique.

Nous disposons de quatre observations personnelles dont deux permettent de se rendre compte également de l'action de la splénectomie.

OBS. 1. — M. Bay..., 26 ans, entre dans notre service le 31 mai 1937 pour splénomégalie. Subictère conjonctival et cutané depuis la première enfance avec trois ou quatre poussées annuelles. C'est à l'occasion de la dernière poussée, datant de décembre 1936, que fut découverte sa splénomégalie et posé le diagnostic d'ictère hémolytique.

La mère du malade serait également subictérique mais, se portant bien, ne désire pas consulter. Dans les antécédents personnels du malade, on note un rhumatisme articulaire aigu en 1928, compliqué d'endo-myocardite et ayant laissé une insuffisance mitrale. Actuellement il persiste encore une légère dyspnée d'effort. Par ailleurs, le malade signale une certaine tendance hémorragique (épistaxis, gingivorragies).

A l'examen : Teinte jaunâtre de la peau et des conjonctives. Apyrexie. Au cœur : souffle systolique d'I. M. Pouls à 88, régulier. T. A. 15-7 1/2. Foie normal. Rate palpable sur trois travers de doigt sous les fausses côtes.

Hémogramme : G. R. 3.580.000 ; Hb 65 ; val. glob. 0,9 ; G. B. 16.400 ; poly neutro 56 ; éosino 8 ; lympho 23 ; grands lympho 12 ; myélo neutro 1. Anisocytose avec microcytose (nombreuses hématies de 4 μ) et sphérocytose. 15 % de réticulocytes.

Temps de saignement 10'. Coagulation en 14' avec bonne rétraction mais gros émiettement du caillot. Lacet positif. Résistance globulaire

(hématies déplasmatisées) : Hi 9 ‰ ; Ht 3,2 ‰. Présence d'urobiline dans les urines mais sans pigments biliaires. Bilirubinémie : $\frac{1}{60.000}$

(H. VAN DEN BERGH).

Myélogramme : poly neutro 1 ; myélo neutro 12 ; éosino 1 ; hémocyto 3 ; proérythroblastes 3 ; normoblastes 72 ; promégalo 5 ; mégalo-blaste 1 ; monocytes 2. Très nombreuses hématies granuleuses. Microcytose. Lame riche avec grosse réaction normoblastique. Sternum typique d'ictère hémolytique.

Splénogramme : poly neutro 20, baso 1, éosino 2 ; métamyélo 2 ; lympho 58 ; jeunes 8 ; monocytes 6 ; cellule à corps tingible 1 ; normoblastes 2. Pigment ocre en amas extra-cellulaires. Aspect macrophagique.

Dans le sérum sanguin on a dosé : 4 gr. 70 de lipides totaux ; 1 gr. 05 de cholestérol.

Le métabolisme basal a été augmenté de + 21 %.

Après deux mois de traitement anti-anémique (fer, extraits de foie), le malade est splénectomisé avec succès le 24 juillet 1937 par M. le Professeur GRÉGOIRE. Dès le lendemain de l'intervention le teint subictérique disparaît et le malade revient rapidement à un excellent état de santé : le 10 octobre, c'est-à-dire deux mois après l'opération on trouve : G. R. 5.640.000 ; Hb 95 ; val. glob. 0,83 ; G. B. 7.800. poly neutro 55 ; éosino 2 ; lympho 27 ; monocytes 15 ; plus de lésions globulaires ni de micro-sphéro-cytose. Très rares corps de Jolly. 0,2 % de réticulocytes seulement.

Myélogramme : poly neutro 8 ; éosino 3 ; métamyélo 8 ; promyélo 1 ; myélo neutro 20 ; éosino 2 ; hémocyto 4 ; normoblastes 30 ; mégalo-blastes 8 ; lympho 10 ; monocytes 4 ; plasmocytes 2. Lame assez riche en éléments, mais d'aspect subnormal, nullement comparable à la lame sternale d'avant la splénectomie.

Lipides totaux : 5 gr. 60 ; cholestérol 1 gr. 50. Bilirubinémie $\frac{1}{200.000}$ (H. VAN DEN BERGH). Métabolisme basal + 31 %.

Le malade est revu, toujours en excellente santé, neuf mois plus tard, le 3 mai 1938 : G. R. 4.680.000 ; Hb 85 ; val. glob. 0,9 ; G.B. 9.800. Rares corps de Jolly. Pas de déformations globulaires.

Le métabolisme basal reste encore augmenté de + 25 %.

En résumé, ictère hémolytique congénital typique avec stigmates sanguins caractéristiques (micro- et sphérocytose), avec anémie du type régénératif (normoblastose médullaire et réticulocytose sanguine) avec hypolipidémie et hypocholestérolémie. Son métabolisme basal fut légèrement élevé, mais contrairement à ce qu'on eût pu supposer, la splénectomie, tout en

déterminant une disparition presque complète des stigmates sanguins de l'ictère hémolytique (dont l'anémie), eut plutôt pour effet d'augmenter les processus oxydatifs ; cette augmentation fut particulièrement manifeste dans les premiers mois qui suivirent l'opération.

Obs. 2. — M^{me} Boul..., 40 ans. consulte le 30 juin 1937 pour splénomégalie, découverte par son médecin traitant, il y a douze ans déjà, et des poussées de jaunisse dont la première remonterait à 16 ans et qui se reproduiraient depuis, à la suite d'émotions, de froids et aussi à l'occasion de grossesses.

La malade signale que son père a également été subictérique.

A l'examen : bon état général avec apyrexie, mais teinte jaune clair des téguments et des muqueuses. Au cœur : un souffle systolique anorganique de la pointe. T. A. 12-7. Foie normal. Rate dépassant de trois travers de doigt le rebord costal gauche.

Hémogramme : G. R. 2.520.000 ; Hb 65 ; val. glob. 1,6 ; G. B. 14.200 ; poly neutro 81 ; éosino 1 ; lympho 17 ; grands lympho 1. Anisocytose avec microcytose et sphérocytose. 7,5 % de réticulocytes. Temps de saignement : 3' 1/2. Coagulation en 4' avec émiettement du caillot. Lacet faiblement positif. Bordet-Wassermann négatif. Résistance globulaire (hématies déplasmatisées) : Hi 8,8 ‰ ; Ht 4,6 ‰. Lipides totaux 4 gr. 50 ; cholestérol 1 gr. 16.

Myélogramme : poly neutro 3 ; éosino 1 ; myélo neutro 12 ; promyélo 1 ; hémocyto 2 ; normoblastes 69 ; mégalo blastes 4 (75 % d'érythroblastes en tout) ; lympho 8. Anisocytose avec microcytose. Nombreux mégacaryocytes. Lame très riche en éléments (38 à 45 par champ). Réaction normoblastique intense avec mitoses. Aspect typique d'ictère hémolytique.

Splénogramme : poly neutro 8 ; éosino 1 ; métamyélo 1 ; lympho 38 ; grands lympho 43 ; monocytes 9. Aspect macrophagique. Pigment ocre extracellulaire.

Dans les urines : présence d'urobiline sans pigments biliaires.

Le métabolisme basal est augmenté de + 19 %.

La malade refuse la splénectomie et ne revient plus consulter.

En résumé, il s'est agi d'un ictère hémolytique congénital avec micro-sphérocytose, réticulocytose, suractivité érythropoïétique apparente de la moelle osseuse et hypolipidémie. Son métabolisme basal fut légèrement augmenté.

Obs. 3. — M. Boul... René, 17 ans, fils de la précédente et convoqué par nous en vue d'un examen hématologique, est également atteint

d'ictère hémolytique. Il est, aux dires de sa mère, subictérique depuis sa première enfance : à l'âge de 7 ans, il aurait présenté une poussée d'ictère franc.

La rate, percutable et palpable, dépasse de deux travers de doigt le rebord costal.

Hémogramme : G. R. 4.170.000 ; Hb 65 ; val. glob. 0,77 ; G. B. 10.400 ; poly neutro 46 ; éosino 4 ; lympho 39 ; grands lympho 8 ; myélo neutro 3. Anisocytose avec micro- et surtout sphérocytose. 10 % d'hématies granuleuses.

Temps de saignement 3' 1/2. Coagulation en 9' avec gros émiettement et redissolution partielle du caillot. Lacet négatif. Résistance globulaire : Hi 9 ‰ ; Ht 4,8 ‰. Lipides totaux 4 gr. 90 ; cholestérol 1 gr. 50.

Myélogramme : poly neutro 4 ; éosino 1 ; métamyélo 2 ; myélo neutro 10 ; hémocyto 1 ; normoblastes 65 (2 mitoses) ; mégaloblastes 8 ; lympho 9. Microcytose des globules rouges. 12,5 % d'hématies granuleuses. Lame très riche en éléments. Grosse réaction érythroblastique. Ictère hémolytique typique.

Dans les urines : présence d'urobiline sans pigments biliaires.

Le métabolisme basal n'est augmenté que de + 12 %.

En résumé, ictère hémolytique congénital typique avec micro- et sphérocytose, régénération sanguine intense et hypolipidémie. Or, contrairement aux deux cas précédents, le métabolisme basal y fut subnormal (1).

OBS. 4. — M. Soj..., 32 ans, entre dans notre service le 12 avril 1938 pour ictère léger apparu il y a deux jours et précédé de troubles digestifs : vomissements et douleurs épigastriques. Le malade dit avoir déjà présenté, il y a quatre ans, une poussée de jaunisse qui n'aurait disparu qu'au bout de quatre mois. Il n'aurait jamais eu d'ictère auparavant ni d'ailleurs dans l'intervalle des deux poussées et ne connaît aucun autre cas d'ictère chronique dans sa famille. Pas d'antécédents d'infection, d'intoxication ou d'hémorragie.

A l'examen : teinte subictérique généralisée. Foie normal. La rate dépasse le rebord costal de trois travers de doigt.

Hémogramme : G. R. 4.820.000 ; Hb 95 ; val. glob. 1 ; G. B. 5.600 ; poly neutro 65 ; éosino 1 ; métamyélo 4 ; grands lympho 13 ; mono-

1. Nous avons examiné également le frère du précédent qui, lui, ne présentait aucun signe d'ictère hémolytique, ni clinique ni sanguin (absence de toute déformation globulaire et de réticulocytose [1 %], résistance normale). Lipides à 7 gr. 25, cholestérol à 2 gr. 55. Le métabolisme basal n'a été dans ce cas que de + 4 %.

cytes 17. Grosses lésions globulaires : anisocytose avec présence de micro- et de sphérocytes. 11 % de réticulocytes.

Temps de saignement 4'. Coagulation en 4' avec gros émiettement du caillot. Lacet négatif. Résistance globulaire (hématies déplasmatisées) : Ri 6 ‰ ; Rt 3 ‰. Lipides totaux 6 gr. 47 ; cholestérol 1 gr. 61. Bordet-Wassermann négatif.

Myélogramme : poly neutro 15 ; éosino 1 ; métamyélo 12 ; myélo neutro 21 ; éosino 1 ; promyélo 2 ; hémocyto 2 ; pronormoblastes 12 ; normoblastes 29 (41 % d'érythroblastes en tout) ; lympho 3 ; monocytes 2. Assez nombreux éléments par champ (15 à 18). Grosse anisocytose avec microcytose, mais la plupart des pronormo- et normoblastes sont de grande taille, presque des mégalo-blastes. Mitoses. Moelle riche avec réaction normoblastique qui est cependant beaucoup moins marquée que dans les autres ictères hémolytiques.

Métabolisme basal + 14 %.

Le malade est splénectomisé le 7 mai par le Professeur GRÉGOIRE. L'intervention fait immédiatement disparaître la teinte ictérique. 15 jours plus tard on note : G. R. 3.990.000 ; Hb 75 ; val. glob. 0,8 ; G. B. 8.800 ; poly neutro 50 ; éosino 9 ; lympho 2 ; grands lympho 14 ; monocytes 13 ; métamyélo 2. Anisocytose avec persistance de nombreux sphérocytes. 3,5 % de réticulocytes. Rares corps de Jolly.

Myélogramme : poly neutro 28 ; baso 1 ; métamyélo 11 ; myélo neutro 18 ; éosino 2 ; baso 1 ; promyélo 2 ; hémohistio 1 ; hémocyto 1 ; pronormoblastes 6 ; normoblastes 15 ; lympho 3 ; lympho jeunes 4 ; monocytes 6 ; plasmocyte 1. Lame assez riche. Peu de lésions globulaires. Sternum normal.

Résistance globulaire subnormale. Lipides totaux 6 gr. 77 ; cholestérol 1 gr. 60. Métabolisme basal — 3 %.

Le malade, gardant toujours une santé parfaite, est revu le 4 octobre 1938 : G. R. 5.260.000 ; Hb 80 ; val. glob. 0,76 ; G. B. 13.600. Anisocytose légère. Assez nombreux corps de Jolly. Cholestérol sérique : 1 gr. 55. Métabolisme basal 0 %.

En résumé, ictère hémolytique d'origine peut-être acquise, avec d'ailleurs des malformations globulaires moins prononcées que dans les deux observations précédentes, et ne s'accompagnant, contrairement aux autres, d'aucune anémie (la réaction normoblastique médullaire fut en conséquence également moins intense). Nous n'y avons noté en outre aucune diminution des lipides ou du cholestérol sanguin. Cet ictère n'en fut pas moins guéri par la splénectomie. Le métabolisme basal qui n'avait qu'à peine dépassé la limite supérieure des taux normaux, accusa

après l'opération une diminution nette par rapport au chiffre antérieur.

Conclusions.

Ces quatre observations d'ictère hémolytique sont loin de nous fournir des renseignements univoques au sujet de l'influence de cette affection sur les échanges respiratoires. Si dans deux observations sur quatre, ces derniers ont certainement été au-dessus de la normale, il devient déjà hasardeux d'en dire autant pour les deux derniers cas, si l'on tient compte de toutes les erreurs de technique possibles et des causes contingentes ayant pu entraîner une légère augmentation de ces échanges.

A priori on serait autorisé à envisager comme facteurs susceptibles d'intervenir dans le métabolisme basal des ictères hémolytiques : 1^o une activité anormale de la thyroïde ; 2^o l'anémie par l'intermédiaire de la régénération sanguine consécutive ; 3^o le processus de destruction des globules rouges.

1^o *L'hyperfonctionnement thyroïdien* ? Cliniquement nous n'en avons décelé aucun indice. Il n'en a d'ailleurs jamais été signalé par d'autres auteurs. La diminution des lipides et du cholestérol sanguins, fréquente autant dans les ictères hémolytiques (nous l'avons observée dans trois cas sur quatre) que dans l'hyperthyroïdie, ne relève peut-être pas du même mécanisme dans les deux affections.

2^o *L'anémie* des ictères hémolytiques est en effet du type régénératif par excellence, comme le prouve non seulement l'intense réaction normoblastique médullaire (retrouvée par nous dans les quatre cas) mais également le très fort pourcentage dans le sang des hématies réticulo-filamenteuses.

Or, d'après ce que nous avons constaté à propos de deux cas d'anémie (l'une pernicieuse, l'autre néoplasique), examinés au moment d'une poussée de régénération, l'hypothèse d'un rôle énergétique joué dans les ictères hémolytiques par cette anémie, paraît plus que probable : et en effet dans les deux cas dans lesquels le métabolisme basal a été relativement le plus élevé, l'anémie de même que la régénération médullaire ont été particulièrement intenses.

TABLEAU VIII.

N ^o de l'obs.	G. R.	V. gl.	% de réticules	Résistance globul.	% d'érythro- blastes médull.	Métab. basal %
1	3.580.000	0,9	15	9 — 3,2	84	+21
2	2.520.000	1,6	7,5	8,8 — 4,6	75	+19
3	4.170.000	0,77	10	9 — 4,8	74	+12
4	4.820.000	1	11	6 — 3	41	+14

Cependant, comme l'indique le tableau ci-dessus, une régénération médullaire à peu près aussi violente a été observée dans le cas 3, malgré un métabolisme subnormal. L'activation de l'érythropoïèse n'est donc pas seule à intervenir et il y a lieu d'envisager une action inhibitrice concomitante qui pourrait aller jusqu'à neutraliser l'influence activante de cette régénération.

3^o Cette inhibition ne peut provenir que du deuxième processus caractéristique de l'affection : le *processus hémolytique*, que celui-ci soit localisé à la rate, comme le pensent la plupart des auteurs, ou qu'il soit le fait de la suractivité du système réticulo-endothélial tout entier (dont les cellules de Kupffer du foie), comme l'admet EPPINGER.

A priori d'ailleurs il est naturel de supposer que les rates hémolytiques agissent, contrairement aux rates leucopoïétiques, plutôt en diminuant qu'en augmentant les échanges gazeux, ceci soit par une action *directe* sur les processus oxydatifs de l'organisme — divers auteurs (voir plus bas) ont insisté en effet, sur l'antagonisme de la rate normale et de la thyroïde, et, *à fortiori*, d'une rate dont l'activité hémolytique normale est exacerbée — soit par un mécanisme *indirect*, déjà connu et signalé par divers auteurs : l'inhibition de l'activité médullaire avec, comme conséquence, une stase au niveau de la moelle osseuse avec rétention des éléments rouges nucléés ; la richesse en normoblastes des myélogrammes indiquerait alors dans ces cas plutôt un état de stase que de suractivité hématopoïétique. Quant aux réticulocytes dont le nombre semble militer en faveur d'une régénération précipitée, ce ne seraient en fait que des éléments jeunes de nature pathologique qui traduiraient plutôt une anomalie qualitative que quantitative de l'érythropoïèse — c'est ainsi que dans

les polyglobulies leur pourcentage ne dépasse en général pas la normale.

Quoi qu'il en soit, il est probable que la variabilité des résultats observés à l'examen du métabolisme basal dans les ictères hémolytiques, tient à la prédominance, différente selon le cas, de la régénération sanguine et du processus hémolytique, qui agissent, chacun d'une façon opposée, sur les échanges respiratoires.

En ce qui concerne l'action de la splénectomie, on se serait attendu *a priori* à une *élévation* du métabolisme basal après l'intervention qui supprime l'action frénatrice de la rate hémolytique. C'est ce que nous avons observé dans l'un de nos cas (obs. 1) ; au contraire, dans l'autre cas d'ictère hémolytique splénectomisé (obs. 4), où pourtant l'action hémolytique de la rate a dû être assez intense, car l'ablation de cette dernière mit fin à la maladie, l'opération amena une légère *diminution* du métabolisme (retrouvée à deux reprises) qui ne fut certainement pas fortuite, car nous l'avons également observée après deux autres splénectomies, pratiquées, l'une pour hémogénie, l'autre pour splénomégalie non hémolytique (voir plus bas). Faut-il donc revenir sur l'hypothèse exposée plus haut et admettre une action *activante* de la rate hémolytique sur les processus oxydatifs ? GRAFE et EPPINGER semblent pencher pour cette conception. Nous, pour notre part, nous ne croyons pas pouvoir l'admettre. Car contrairement à ces auteurs qui furent frappés par l'*augmentation* des échanges respiratoires dans les ictères hémolytiques, nous nous étonnons plutôt de la faiblesse et de l'*inconstance* de cette augmentation, si l'on pense à l'intensité apparemment si accusée de l'érythropoïèse médullaire dans cette affection. Si la rate hémolytique devait, elle aussi, augmenter les oxydations, celles-ci, activées à la fois par la moelle et par la rate, auraient été beaucoup plus élevées qu'il ne nous a été donné d'observer.

Quant à la chute des échanges après la splénectomie, observée dans certains ictères hémolytiques, on peut se demander si elle a été bien due à l'ablation de la rate et non pas à la diminution consécutive de l'hyperplasie médullaire qui n'avait plus de raison d'être après l'arrêt du processus hémolytique.

B. — CIRRHOSES DU FOIE AVEC SPLÉNOMÉGALIE

Nous n'envisagerons dans ce chapitre que les syndromes hépato-spléniques dans lesquels la grosse rate a été le symptôme clinique dominant et le plus souvent aussi celui qui amena les malades à consulter, mais où l'examen complet décèle la coexistence d'une cirrhose hyper- ou atrophique du foie avec ou sans ictère, avec ou sans syndrome d'hypertension portale.

I. — Historique.

On sait que la signification pathogénique de la rate dans ces cirrroses splénomégaliqes a donné lieu à de nombreuses études récentes (EPPINGER, ABRAMI et ses élèves) et que l'on tend actuellement à admettre, que la rate intervient pour beaucoup dans la pathogénie des troubles de la crase et même des hémorragies gastro-intestinales observées chez ces malades. On a ainsi de plus en plus tendance à réhabiliter la conception de BANTI de cirrhose hépatique splénogène, bien qu'il soit rarissime d'observer le syndrome décrit par cet auteur, avec ses lésions anatomo-pathologiques caractéristiques et son évolution clinique particulière (splénopathie primitive aboutissant à une cirrhose hépatique atrophique).

En ce qui concerne le métabolisme basal, il ne semble pas modifié dans la plupart des maladies du foie proprement dites (AUB et MEANS en 1921, le trouvent normal dans 12 cas de cirrhose, d'ictère catarrhal et de lithiose biliaire, GRAFE en 1922 dans deux cirrroses banales), mais GRAFE, déjà, signale une augmentation dans certaines cirrroses du foie s'accompagnant de splénomégalie, de même que dans quatre cas, étiquetés syndrome de Banti, et qui probablement (du moins d'après ce qui ressort des observations publiées par l'auteur) ne furent, elles aussi, que des cirrroses hypersplénomégaliqes banales. Le métabolisme basal y a été trouvé augmenté par cet auteur, de + 16 % à + 50 %.

II. — Etude clinique.

Nos observations personnelles n'ont fait que confirmer ces données classiques.

OBS. 1. — M^{me} Nau..., 64 ans, consulte le 30 novembre 1937 pour subictère datant de deux ans, mais s'accroissant progressivement, des hémorragies gingivales et nasales et enfin, une altération de l'état général avec asthénie et amaigrissement. Dans les antécédents : paludisme contracté en Afrique du Nord. Ethylisme probable. Pas de syphilis avouée.

A l'examen : teinte subictérique des téguments avec capillarités des pommettes. Poumons et cœur cliniquement normaux. T. A. 11-6 1/2. Le foie, non abaissé, dépasse de quatre travers de doigt le rebord costal. Son bord inférieur est dur, sa surface est lisse, régulière mais dure également. La rate, largement palpable, déborde les fausses côtes de quatre travers de doigt. Il n'y a presque pas de circulation collatérale ni d'ascite. Pas d'œdèmes des membres inférieurs. Dans les urines : traces de pigments biliaires et urobiline. Urée sanguine 0 gr. 50. Réactions de Bordet-Wassermann, Kahn et Meinicke dissociées.

Hémogramme : G. R. 4.100.000 ; Hb 85 ; val. glob. 1,03 ; G. B. 3.600 ; poly neutro 71 ; éosino 2 ; baso 1 ; lympho 2 ; grands lympho 16 ; monocytes 8. Peu de lésions globulaires. 2 % de réticulocytes.

Myélogramme : poly neutro 13 ; éosino 2 ; métamyélo 8 ; myélo neutro 12 ; éosino 7 ; promyélo 4 ; hémohistio 3 ; hémocyto 2 ; pro-érythroblastes 14 ; normoblastes 18 ; promyélo 3 ; mégalo 4 ; lympho 4 ; monocytes 3 ; plasmo 3. Moelle subnormale, légèrement réactionnelle.

Splénogramme : subnormal.

Résistance globulaire normale. Lipides sériques totaux 7 gr. 10 ; cholestérol 2 gr. 35.

Métabolisme basal + 22 % (température 37°1). Il n'existe aucun signe clinique d'hyperthyroïdie.

Dans les mois qui suivent, la cirrhose ne fait que s'aggraver. L'ascite fait son apparition avec de la circulation collatérale et des œdèmes des membres inférieurs ; la malade est hospitalisée en mars 1938 et subit plusieurs ponctions évacuatrices. Elle décède le 5 avril. A l'autopsie : cirrhose hypertrophique du foie avec ascite et grosse rate fibro-congestive. Petit épanchement pleural droit.

En résumé, il s'est agi d'une cirrhose du foie à forme hypertrophique, s'accompagnant de subictère et de splénomégalie massive. Le métabolisme basal y fut légèrement augmenté.

OBS. 2. — M. Cor..., 25 ans, entre dans notre service le 20 décembre 1937 pour un ictère léger, datant de 8 jours et qui ne s'accompagne d'aucun trouble fonctionnel. Premier accès de jaunisse de la durée d'un mois à l'âge de 16 ans ; depuis ce temps, certaine tendance à sai-

gner (épistaxis, gingivorragies). Un examen de sang, pratiqué très peu de temps après cette première poussée ictérique, décèle un B.-W. positif. Traité régulièrement pendant 4 ans, est resté sans traitement depuis.

A l'examen : Le foie ne déborde le rebord costal que d'un travers de doigt, mais son bord est dur et tranchant. La rate, très augmentée, dépasse les fausses côtes de quatre travers de doigt. Dans les urines : présence de pigments et de sels biliaires. Urobiline et urobilinogène. Les matières sont légèrement décolorées. Urée sanguine 0 gr. 20. Bordet-Wassermann négatif mais Hecht positif.

Hémogramme : G. R. 5.310.000 ; Hb 80 ; val. glob. 0,75 ; G. B. 12.000 ; poly neutro 75 ; éosino 4 ; lympho 2 ; grands lympho 14 ; monocytes 5. Pas de lésions globulaires. 1,1 % d'hématies granuleuses. Hémolyse normale.

Temps de saignement 8' ; coagulation en 12 et 13', sans rétraction du caillot. Lacet négatif.

Myélogramme : poly neutro 21 ; éosino 1 ; métamyélo 11 ; myélo neutro 23 ; éosino 1 ; promyélo 0,5 ; hémohistio 0,5 ; hémocyto 4 ; proérythroblastes 4 ; normoblastes 20 ; mégaloblastes 3 ; lympho 2 ; monocytes 4 ; plasmocytes 0,5. Moelle normale.

Splénogramme : aspect banal de rate inflammatoire. Métabolisme basal + 31 %. Or la température fut normale et il n'existait aucun symptôme clinique d'hyperthyroïdie. Dans le sérum sanguin on dosa : 7 gr. 60 de lipides totaux, 1 gr. 50 de cholestérol.

En somme, ictère splénomégalique avec gros foie dur chez un sujet syphilitique, sans aucune particularité d'ordre hématologique. Métabolisme basal relativement élevé.

Obs. 3. — M. Toi..., 51 ans, entre dans le service le 22 avril 1938 pour anémie avec ictère léger, apparus depuis septembre ; quelques petites hémorragies nasales et gingivales.

Dans les antécédents : chancre syphilitique de la lèvre en 1913. Le malade n'a reçu qu'un traitement incomplet au moment des accidents secondaires et est resté sans aucun traitement jusqu'en 1930 où la découverte d'un Wassermann positif a fait administrer une série de novar puis de Muthanol. Depuis cette époque, le malade reçoit tous les ans une série de Muthanol malgré l'inactivation des réactions sérologiques.

A l'examen : malade apyrétique, de teint jaunâtre généralisé. Pas de prurit ni de bradycardie. Langue saburrale. Pas de leucoplasies buccales. Le foie dépasse de deux travers de doigt le rebord costal. Sa surface est lisse et régulière, mais de consistance très dure, de même

que le bord inférieur. La rate est palpable jusqu'à trois travers de doigt au-dessous des fausses côtes. Son pôle inférieur atteint la ligne ombilicale. Légère circulation collatérale, mais ni ascite ni œdèmes des membres inférieurs. Dans les urines, présence de pigments biliaires et d'urobiline. Matières très peu décolorées. Urée sanguine 0 gr. 30. B.-W. négatif, mais Kahn positif.

Hémogramme : G. R. 2.850.000 ; Hb 60 ; val. glob. 1 ; G. B. 5.000 ; poly neutro 60 ; éosino 3 ; métamyélo 2 ; lympho 6 ; grands lympho 22 ; monocytes 7. Légère anisocytose avec anisochromie. 2 % de réticulocytes. Hémolyse normale.

Temps de saignement : 6' ; coagulation en 14' et 18' sans rétraction du caillot. Lacet faiblement positif.

Myélogramme : Réaction subnormale.

Métabolisme basal + 26 %. Comme chez les malades précédents, la température fut normale au moment de cet examen et il n'existait aucun signe clinique d'hyperthyroïdie. Lipides du sérum : 7 gr. 57 ; cholestérol 1 gr. 70.

Le malade est mis à l'hépatothérapie anti-anémique en même temps qu'il reçoit une série de Muthanol. Son état général s'améliore, bien qu'il continue à présenter quelques épistaxis sans gravité. La teinte jaune s'atténue, la rate diminue également de volume et échappe bientôt au palper sauf au niveau de son pôle inférieur.

Hémogramme (7 juin) : G. R. 3.350.000 ; Hb 70 ; val. glob. 1 ; G. B. 4.400 ; poly neutro 66 ; éosino 5 ; lympho 12 ; grands lympho 12 ; monocytes 5. Ovalocytose et anisochromie.

Le métabolisme basal est redevenu normal : + 6 %.

Après avoir quitté le service le 9 juillet, le malade revient consulter le 30 septembre, pour une nouvelle poussée de subictère avec asthénie. On trouve alors la rate augmentée à nouveau, bien que moins volumineuse qu'au début. L'abdomen, qui est ballonné, semble recéler une petite ascite que trahit la matité des flancs, mobile avec la position du malade. Léger œdème blanc des membres inférieurs.

Hémogramme : G. R. 3.330.000 ; Hb 45 ; val. glob. 0,7 ; G. B. 5.800.

Le métabolisme basal est trouvé à nouveau augmenté de + 20 %.

En résumé, il s'est agi d'une cirrhose du foie avec splénomégalie et subictère chez un ancien syphilitique. Chacune des deux poussées d'ictère observées par nous, s'accompagna d'une augmentation de volume de la rate et d'une ascension anormale du taux du métabolisme basal.

OBS. 4. — M. Rap..., 38 ans, entre dans notre service le 1^{er} mars 1938 pour une tuméfaction frontale apparue depuis 15 jours, sans aucun

traumatisme initial, en outre, pour une splénomégalie, découverte il y a 4 ans. Le malade nie tout antécédent syphilitique.

A l'examen : Pas d'ictère. Du côté gauche du front : saillie du volume d'un œuf de pigeon, adhérent au plan osseux, ferme, sans contours nets, ni pulsatile ni douloureuse. Le foie déborde de quatre travers de doigt le rebord costal, l'hypertrophie portant surtout sur le lobe droit dont la surface est lisse mais très dure au toucher et le bord inférieur tranchant. La limite supérieure est normale. La rate est également palpable jusqu'à trois travers de doigt au-dessous des fausses côtes. Système nerveux normal. Urée sanguine 0 gr. 32. B.-W. ++++.

Hémogramme : G. R. 4.710.000 ; Hb 85 ; val. glob. 0,9 ; G. B. 8.000 ; poly neutro 65 ; éosino 1 ; lympho 11 ; grands lympho 8 ; monocytes 15. Pas de lésions globulaires.

Temps de saignement 5'. Coagulation en 11' et 20' avec émiettement du caillot. Lacet positif.

Myélogramme : normal riche.

Splénogramme : Aspect de rate macrophagique. Le malade est soumis à un traitement bismuthique (Curaluès). Après une série de 15 injections, la tuméfaction frontale s'efface presque entièrement. La rate diminue également, tout en restant facilement palpable ; le foie par contre ne se modifie guère. Bien que l'on fasse suivre la cure bismuthée d'un traitement arsenical intensif, les réactions sérologiques restent toujours fortement positives.

C'est à ce stade d'amélioration clinique incontestable, malgré les signes humoraux, que l'on pratique pour la première fois une mesure du métabolisme basal. On ne le trouve augmenté que de + 10 %.

En résumé, syphilis spléno-hépatique évolutive, coexistant avec une gomme de l'os frontal, sans ictère. Le métabolisme basal, examiné déjà, il est vrai, au moment de la rémission thérapeutique, mais encore en période de splénomégalie manifeste, a été trouvé normal.

OBS. 5. — M. Queu..., 28 ans, entre dans notre service le 10 octobre 1938 pour un ictère apparu il y a deux jours et précédé de nausées et de vomissements. Pas d'antécédents hépatiques, pas d'autres poussées d'ictère analogues, pas de syphilis.

A l'examen : apyrexie complète. Ictère généralisé sans prurit ni bradycardie. Foie légèrement hypertrophié et sensible à la pression. Pas de splénomégalie ni d'hypertension portale. Les urines contiennent des pigments et des sels biliaires. Les matières sont légèrement déco-

lorées. L'hémogramme est normal (G. R. 4.900.000 ; G. B. 7.200 ; poly neutro 68 %). Bordet-Wassermann négatif.

L'ictère persiste pendant une quinzaine de jours et s'efface ensuite peu à peu.

Le métabolisme basal, mesuré le lendemain de l'entrée du malade dans le service, en pleine poussée ictérique, n'est que de — 2%.

En résumé, ictère catarrhal banal, sans splénomégalie, qui a donné un métabolisme basal normal.

Conclusions.

Le métabolisme de base a été trouvé modérément mais constamment élevé dans les cirrhoses splénomégaliqes toutes les fois qu'il coexistait de l'ictère, alors qu'il a été normal dans une syphilis scléro-gommeuse spléno-hépatique anictérique (déjà — il est vrai — très améliorée par le traitement) et également dans un ictère catarrhal aigu (ceci en conformité avec les constatations de MEANS et AUB).

Par conséquent, c'est donc, comme dans les ictères hémolytiques, le syndrome « ictère + splénomégalie » qui semble devoir être incriminé à l'origine de l'élévation des processus oxydatifs. Cependant la pathogénie de ce syndrome n'est pas identique dans les deux affections, et l'explication que nous avons donnée de l'augmentation du métabolisme dans les premières ne vaut plus pour les secondes.

Dans les *ictères hémolytiques*, nous avons en effet incriminé l'extrême intensité du processus de régénération sanguine, destinée à compenser l'hémolyse splénique, et la relative faiblesse de l'exagération des échanges gazeux dans cette affection nous a même fait supposer une intervention inhibitrice concomitante de la rate hémolytique.

Or, dans les *cirrhoses splénomégaliqes*, d'une part on n'observe aucune fragilité globulaire et la rate ne semble pas y présenter une activité hémolytique exagérée. D'autre part nous n'y avons pas mis en évidence et n'avons aucune raison de supposer une hyperplasie érythroblastique de la moelle qui justifierait une ascension du métabolisme basal.

Par conséquent, l'augmentation des échanges qui n'en est pas moins constante dans ces affections ne peut être due qu'à des causes entièrement distinctes de celles envisagées plus haut : ASHER attribue au foie un rôle important dans la régulation des

échanges gazeux, mais suppose que certaines fonctions hépatiques, dont cette dernière, ont besoin d'être activées par la rate et c'est pourquoi l'ablation de cet organe, en diminuant l'activité de la glande hépatique, peut contribuer à abaisser le métabolisme basal.

On pourrait émettre l'hypothèse que simultanément avec les pigments biliaires retenus en cas d'ictère, est également mise en circulation l'hormone hépatique agissant sur le métabolisme général, mais que l'action de cette dernière ne devient manifeste que si elle se trouve activée par suite d'un hyper-fonctionnement de la rate ; cela expliquerait le métabolisme normal des ictères catarrhaux et son augmentation dans les ictères hépatiques splénomégaliqes.

C. — LES SPLÉNOMÉGALIES ISOLÉES

I. — Historique.

Dans la littérature on ne trouve que de rares cas de splénomégalie isolée, examinés au point de vue de leur métabolisme basal : GRAFE, ayant observé une augmentation des échanges respiratoires dans quatre syndromes de Banti et également dans deux maladies de Gaucher (M.B. de + 29 % et de + 43 %) (1), conclut à une augmentation du métabolisme basal dans la plupart des splénomégalies. Cette opinion est reprise et généralisée par TERROINE et ZUNTZ (1925) et parait en effet confirmée par les observations d'EPPINGER et de LIEBESNY, concernant les ictères hémolytiques.

Cependant, nous avons déjà signalé à propos de ces derniers que des recherches expérimentales de divers auteurs ont abouti à des conclusions diamétralement opposées au sujet de l'action de la rate normale : BATELLI et STERN (1907) observent que la rate fraîchement broyée a, de tous les organes examinés *in vitro*, la consommation la plus faible en O² (6,3 cc. d'O² par kg. par minute contre p. ex. 81 cc. pour le foie). D'autres auteurs étudient les effets de la splénectomie et attribuent même à la rate une action inhibitrice sur le métabolisme basal : c'est ainsi

1. Le premier des deux cas fut histologiquement confirmé après splénectomie, le second par contre a été un cas douteux, et se rattachait peut-être plutôt aux cirrhoses hypersplénomégaliqes.

que CH. RICHET signale le premier (1912 et 1913) que les chiens splénectomisés ont besoin de plus de nourriture pour maintenir leur poids que les animaux normaux. ASHER et ses élèves confirment ces faits et observent une augmentation du métabolisme général (et non seulement protéique) chez divers animaux splénectomisés : STREULI (1918) note que les rats supportent, après la splénectomie, moins bien une privation d'oxygène que les rats normaux, et surtout beaucoup moins bien que les rats thyroïdectomisés. Il en conclut à un antagonisme entre la rate et la thyroïde, la première inhibant les combustions de sorte que son ablation déterminerait, du moins jusqu'à compensation ultérieure, une exagération apparente de l'activité thyroïdienne. Un autre élève d'ASHER, DANOFF (1918) se rallie à cette interprétation, en montrant chez des rats splénectomisés une augmentation des échanges respiratoires. Des résultats analogues sont obtenus sur les lapins par HAURI (1919) et BERNET (1922), qui observent après la splénectomie, le premier, une augmentation du métabolisme basal, le second celle de l'azote urinaire, c'est-à-dire du métabolisme protéique. Enfin G. C. PERACCHIA (1920) retrouve sur les chiens le même pouvoir activant de la splénectomie, qui serait particulièrement prononcé chez les animaux jeunes : une vingtaine de jours après l'opération, l'augmentation des échanges gazeux atteindrait 20 à 25 % ; elle se maintiendrait à ce taux pendant environ 40 jours pour retomber ensuite à 3 ou 4%. Chez les animaux âgés dont la rate présentait des signes d'atrophie, l'auteur n'a trouvé par contre qu'une augmentation de 12 à 16 %.

Malgré toutes les expériences que nous venons d'énumérer, il semble cependant que même chez les animaux de laboratoire, l'action inhibitrice de la rate sur les échanges gazeux est loin d'être constante et qu'il y a lieu de tenir le plus grand compte du facteur individuel. C'est du moins ce qui ressort des recherches de quelques autres physiologistes : MARINE et BAUMANN (1912) n'observent une élévation du métabolisme basal que dans quatre cas sur 14 lapins splénectomisés. TAKAHASHI (1924) note chez le cobaye, non pas une augmentation mais un abaissement du métabolisme après la splénectomie, de même que chez la plupart des rats, dont seule une minorité réagirait par de l'augmentation. Cet auteur n'en partage pas moins l'opinion de l'école d'ASHER sur l'antagonisme entre rate et thyroïde, mais il sup-

pose l'intervention après la splénectomie, d'influences inhibitrices qui agiraient sur la glande thyroïde par un mécanisme compensateur et qui pourraient être dans bien des cas supérieures à l'action inhibitrice de la rate enlevée.

Chez l'homme, les observations sur l'action de la *splénectomie* sont rarissimes : nous avons déjà rapporté, à propos des ictères hémolytiques, l'opinion d'EPINGER pour qui la splénectomie diminuerait les échanges respiratoires, quoique cet auteur signale lui-même une observation contraire de BROCK (1931). Nous avons relevé en outre dans la littérature :

deux cas de « syndrome de Banti » observés par UMBER (1904) où le métabolisme des protéines qui était augmenté redevint normal après la splénectomie ;

un cas d'anémie splénomégalique (TOMPKINS, BRITTINGHAM et DRINKER 1918) où la splénectomie amena également un abaissement du métabolisme basal.

trois cas d'ictère hémolytique splénectomisé avec un métabolisme basal de $+ 23 \%$, $+ 18 \%$ et $+ 21 \%$ (STOLZ 1926) mais où celui-ci n'avait pas été mesuré avant l'opération ;

enfin un cas de WOLDRICH (1935) : purpura thrombopénique avec grosse rate où le métabolisme basal à $- 3 \%$ avant la splénectomie, est monté 10 mois après à $+ 12 \%$ et 23 mois après l'opération à $+ 25 \%$, en même temps qu'apparurent des signes cliniques d'hyperthyroïdie.

Signalons avant de terminer cet aperçu historique que H. ZONDEK (qui admet, comme ASHER, une opposition entre la thyroïde et la rate) a observé la réduction du métabolisme basal après administration d'extraits spléniques.

On voit que les renseignements que nous avons trouvés dans la littérature au sujet de l'action énergétique de la rate sont des plus contradictoires. D'une part, la plupart des splénomégalies semblent s'accompagner d'une augmentation du métabolisme, et d'ailleurs chez l'homme la splénectomie a, dans la majorité des cas étudiés, diminué les échanges respiratoires.

D'autre part cependant, même chez l'homme cette diminution post-opératoire n'a pas été observée d'une façon constante et en outre chez les animaux la splénectomie semble au contraire plutôt activer le plus souvent les oxydations tissulaires.

Si l'on ajoute à tout ceci que l'interprétation donnée par divers auteurs à l'augmentation du métabolisme de certaines

splénomégalias n'est pas exempte de critiques, cette augmentation étant peut-être attribuée à tort à la rate et dérivant plutôt d'une altération pathologique concomitante, extra-splénique (telle que l'anémie régénérative dans les ictères hémolytiques), on conçoit que toutes les études précitées sont encore loin d'avoir épuisé le problème complexe de la fonction énergétique de la rate.

II. — Clinique.

Nous avons mesuré le métabolisme basal dans huit splénomégalias isolées, pour la plupart syphilitiques ou tuberculeuses, et dans trois maladies de Gaucher. En outre nous avons pu nous rendre compte de l'action de la splénectomie (en dehors des cas déjà rapportés ou mentionnés plus bas de splénomégalie) dans un cas d'hémogénie sans grosse rate.

OBS. 1. — M. Eich..., 48 ans, est adressé au Dr EMILE-WEIL le 7 octobre 1937 pour splénomégalie.

Dans les antécédents : paraplégie en 1930 pour laquelle le malade a été hospitalisé à Saint-Louis pendant sept mois et traité par le Bivaltol. La régression a été presque complète. Depuis, il continue à recevoir tous les ans une série de Muthanol. Les réactions humorales de la syphilis auraient été positives au début de sa paraplégie. Pas d'antécédents coloniaux.

A son entrée dans le Service, le malade est asthénisé et signale quelques troubles digestifs (état nauséux, pesanteur épigastrique). Pas d'amaigrissement notable ni d'hémorragies.

Cœur et foie normaux. La rate, assez mobile, dépasse de 9 cm. le rebord costal. Pas de signes d'hypertension portale. Réflexes tendineux vifs aux membres inférieurs. Dans les urines : 0 gr. 50 d'albumine par litre. Urée sanguine 0 gr. 91. Bordet-Wassermann négatif, mais Kahn positif.

Hémogramme : G. R. 4.060.000 ; Hb 70 ; val. glob. 0,86 ; G. B. 2.800 ; poly neutro 70 ; éosino 1 ; grands lympho 2 ; monocytes 27.

Myélogramme : poly neutro 1 ; métamyélo 13 ; myélo neutro 25 ; éosino 2 ; promyélo 2 ; hémocyto 3 ; normoblastes 30 ; mégalo blastes 10 ; lympho 4 ; monocytes 4. Lame assez riche en éléments. Réaction normo-mégalo blastique assez importante.

Splénogramme : Rate d'aspect macrophagique.

Le métabolisme basal est de + 16 %.

Le malade reçoit une série de novar. Son état général s'améliore mais la rate ne subit aucun changement, de même que les signes rénaux, ces derniers nous empêchant de pratiquer la splénectomie.

On revoit le malade en mai 1938. Les signes cliniques sont identiques. Urée sanguine 1 gr. ‰.

Hémogramme : G. R. 3.990.000 ; Hb 70 ; val. glob. 0,9 ; G. B. 3.600 ; poly neutro 58 ; métamyélo 8 ; lympho 12 ; grands lympho 12 ; monocytes 10.

Le métabolisme basal n'est plus que de — 3 %.

En résumé, splénomégalie chez un ancien syphilitique, associée à de la néphrite azotémique. Le métabolisme basal, légèrement élevé au début, fut trouvé normal sept mois plus tard, alors que la rate avait gardé le même volume.

OBS. 2. — M. Dal..., 19 ans, consulte le 12 novembre 1937 pour splénomégalie découverte il y a un an, à l'occasion d'une abondante hémorragie intestinale. Nouvelle hémorragie digestive (hématémèse) il y a quelques jours.

Dans les antécédents : bec-de-lièvre opéré en 1922. Bonne santé jusqu'à 1934 où apparaissent des troubles dyspeptiques légers. En 1936, ictère catarrhal et depuis, asthénie et épistaxis répétées.

A l'examen : voûte palatine ogivale mais dentition normale. Foie normal. Rate mobile, débordant de trois travers de doigt le rebord costal. Urée sanguine 0 gr. 40. B.-W. négatif. Temps de saignement : 6'. Coagulation en 14-16' avec absence de rétraction du caillot. Lacet négatif.

Hémogramme : G. R. 4.370.000 ; Hb 75 ; val. glob. 0,85 ; G. B. 3.200 ; poly neutro 60 ; éosino 2 ; baso 1 ; lympho 3 ; grands lympho 7 ; monocytes 21. Anisocytose, anisochromie ; 1,5 % d'hématies granuleuses ; 70.000 hémato blasts.

Myélogramme : poly neutro 17 ; métamyélo 2 ; myélo neutro 17 ; hémocyto 4 ; hémohistio 1 ; normoblastes 41 ; mégalo 5 ; lympho 12 ; monocyte 1. Moelle riche, à réaction normoblastique marquée.

Splénogramme : aspect macrophagique. Le métabolisme basal est de — 1 %.

En résumé, splénomégalie avec hémorragies digestives chez un sujet jeune, probablement hérédo-syphilitique. Malgré une réaction normoblastique marquée de la moelle (en rapport avec la récente hémorragie), le métabolisme basal a été trouvé normal.

OBS. 3. — M. Tou..., 30 ans, consulte le 1^{er} février 1938 pour hémorragies digestives et grosse rate.

La première hémorragie (une hématémèse) remonte à 1926. Le

malade a été hospitalisé à ce moment à Amiens où l'on découvrit la splénomégalie et institua un traitement anti-syphilitique. Nouvelle hématomélie six mois plus tard. Depuis, elles se reproduisent tous les six à huit mois, la dernière ayant eu lieu le 25 septembre 1937. Pas d'autres hémorragies ni de phénomènes douloureux. Les réactions sérologiques de la syphilis auraient toujours été négatives.

Dans les antécédents personnels, rien d'autre à signaler. Père spécifique.

A l'examen : malade non ictérique. Foie normal. La rate dépasse le rebord costal de quatre travers de doigt. Urée sanguine 0 gr. 25. Pas de troubles de la crase.

Hémogramme : G. R. 3.510.000 ; Hb 35 ; val. glob. 0,5 ; G. B. 2.600 ; poly neutro 85 ; éosino 9 ; lympho 1 ; grand lympho 1 ; monocytes 4. Anisocytose marquée avec anisochromie et poikilocytose ; 1,4 % de réticulocytes ; 60.000 hémotoblastes. Résistance globulaire normale.

Myélogramme : poly neutro 8 ; éosino 3 ; métamyélo 9 ; myélo neutro 15 ; éosino 2 ; hémohistio 1 ; hémocyto 1 ; pronormoblastes 12 ; normoblastes 39 ; lympho 10. Fond peu épais. Lame riche en éléments (30). Normoblastose marquée. Sternum de réparation sanguine.

Splénogramme : aspect de rate macrophagique. Le métabolisme basal n'est que de + 1 %.

Le malade est splénectomisé le 1^{er} mars 1938 ; à la coupe, on trouve des lésions banales de rate fibro-congestive. Un mois plus tard, il présente une nouvelle hémorragie intestinale, d'abondance moyenne. Cinq jours après cet accident, l'hémogramme est le suivant : G. R. 4.000.000 ; Hb 70 ; val. glob. 0,9 ; G. B. 15.600 ; poly neutro 66 ; éosino 2 ; grands lympho 16 ; monocytes 16. Anisocytose avec mégalo-cytose et présence de nombreux corps de Jolly.

Le métabolisme basal, mesuré à nouveau à ce moment, n'est plus que de — 13 %.

Peu de temps après, très amélioré et ne saignant plus, le malade quitte le service.

En résumé, il s'est agi d'une splénomégalie solitaire chez un sujet jeune, ayant des antécédents familiaux de syphilis. Des hémorragies digestives répétées firent faire une splénectomie. Le métabolisme basal qui avait été normal avant l'intervention (malgré une érythroblastose médullaire considérable), fut trouvé nettement abaissé après, bien que la seconde mesure eût été pratiquée très peu de temps après une hémorragie, pendant une période de réparation sanguine.

OBS. 4. — M. Quatre..., 40 ans, consulte le 25 mai 1938 pour splénomégalie découverte accidentellement.

Dans les antécédents : chancre syphilitique en 1929, à la suite duquel le malade a été régulièrement traité pendant deux ans. Le Wassermann serait devenu négatif après ce laps de temps. D'autre part, le malade a été réformé en 1919 pour tuberculose fibreuse et a fait une hémoptysie en 1932 avec expectoration bacillifère. Deux séjours en sana en 1932 et 1933.

A l'examen : poumons cliniquement normaux. A la radio : calcifications multiples, surtout sous-claviculaires, bilatérales sans image de lésion récente. Foie normal. La rate déborde de trois travers de doigt les fausses côtes. Pas de signes d'hypertension portale. Pas de stigmates de spécificité. Urée sanguine 0 gr. 30. B.-W. négatif.

Hémogramme : G. R. 3.650.000 ; Hb 65 ; val. glob. 0,9 ; G. B. 4.000 ; poly neutro 68 ; lympho 18 ; grands lympho 6 ; monocytes 8. Anisocytose légère.

Myélogramme : équilibre subnormal mais pourcentage mononucléé un peu fort (26 %).

Splénogramme : poly neutro 12 ; éosino 0,5 ; lympho 31,5 ; lympho jeunes 44,5 ; monocytes 11 ; plasmocytes 0,5. Eléments assez nombreux. L'impression est celle d'une rate inflammatoire, malgré le très fort pourcentage de mononucléaires qui ferait penser à un lymphome splénique.

Métabolisme basal 0 %.

En résumé, splénomégalie isolée chez un ancien syphilitique et tuberculeux. Pas d'accidents hémorragiques. Probabilité en faveur d'une rate inflammatoire, malgré le fort pourcentage de mononucléaires. Métabolisme normal.

OBS. 5. — M. Deb..., 46 ans, est suivi à la consultation du D^r EMILE-WEIL depuis août 1934 pour splénomégalie.

Antécédents de tuberculose osseuse : tumeur blanche du coude ayant nécessité l'amputation en 1931, et abcès froids thoraciques survenus dans la même année, cicatrisés actuellement. D'autre part, paludisme contracté en 1912.

A l'examen : splénomégalie isolée, dépassant de quatre travers de doigt le rebord costal ; la formule du splénogramme est celle d'une rate inflammatoire. Sa fixité paraissant contre-indiquer une splénectomie, on se contente de prescrire divers traitements fortifiants. En juin 1935, le malade revient consulter pour une petite hématomélie. On le revoit le 1^{er} mai 1938, au lendemain d'une nouvelle hémorragie, beaucoup plus abondante. Il est asthénisé et anémié.

A l'examen viscéral, on retrouve la splénomégalie de dimensions inchangées. Le foie est normal.

Hémogramme : G. R. 3.200.000 ; Hb 50 ; val. glob. 0,8 ; G. B. 11.000 ; poly neutro 78 ; lympho 6 ; grands lympho 6 ; monocytes 10. Anisocytose avec anisochromie ; 2 % de réticulocytes. Résistance globulaire normale.

Myélogramme : réaction normoblastique de réparation post-hémorragique.

Le métabolisme basal, malgré une apyrexie complète, est trouvé augmenté de + 33 %.

Rapidement rétabli au point de vue clinique et hématologique, le malade quitte l'hôpital et n'est revu que deux mois plus tard : le 2 juillet. Il se trouve alors dans un état excellent — aucune nouvelle hémorragie ne s'était produite — et l'examen de sang décèle même une légère polyglobulie (G. R. 5.790.000) due à un excès de régénération sanguine.

Le métabolisme basal n'est plus alors que de + 14 %.

Pour conclure, il s'est agi d'un ancien paludéen et tuberculeux, porteur d'une splénomégalie modérée avec hémorragies digestives. Le métabolisme basal a été trouvé considérablement augmenté quelques jours après une hématomèse alors que le malade, anémié par l'hémorragie, réparait la déperdition sanguine, bien que le taux des réticulocytes n'ait pas été augmenté à ce moment. Deux mois plus tard, alors que le taux de globules rouges avait même dépassé le chiffre moyen, le métabolisme basal est redescendu aux limites de la normale.

OBS. 6. — M. Pes..., 56 ans, consulte le 21 février 1938 pour splénomégalie, découverte en 1933. En novembre 1935, une hématomèse fait pratiquer un examen radiologique du tube digestif qui reste négatif. Depuis, d'autres hémorragies digestives se produisent en février 1936, en mars et en août 1937. La dernière est suivie en quelques jours de l'installation d'une quadriplégie flasque qui rétrocede assez rapidement et est probablement consécutive à une hématomyélie. Pas d'autres hémorragies extra-digestives.

Autres antécédents : paludisme contracté à Madagascar. Fistule anale depuis 1937. Hydrocèle droite en 1937.

A l'examen : malade amaigri (17 kgr.). Poumons normaux. Cœur : souffle systolique au foyer aortique. T. A. 18-9. Foie normal. Rate débordant de deux travers de doigt le rebord costal, immobile. Pas de signes d'hypertension portale. Système nerveux : il persiste une impotence fonctionnelle marquée avec diminution de la force segmentaire

qui prédomine aux membres inférieurs et rend la marche impossible sans l'aide de béquilles. Abolition des réflexes et hypoesthésie tactile au niveau des membres inférieurs. Cutané plantaire indifférent.

Hémogramme : G. R. 4.460.000 ; Hb 75 ; val. glob. 0,85 ; G. B. 5.200 ; poly neutro 42 ; éosino 20 ; baso 1 ; lympho 14 ; grands lympho 15 ; monocytes 10 ; métamyélo 1. Peu de lésions globulaires. 50.000 plaquettes. Temps de saignement 8'. Coagulation en 9' et 11' sans rétraction du caillot. Lacet positif. Urée sanguine 0 gr. 25. B.-W. négatif.

Myélogramme : poly neutro 18 ; éosino 7 ; baso 1 ; métamyélo 4 ; myélo neutro 8 ; éosino 1 ; hémohistio 1 ; pronormo 10 ; normoblastes 27 ; lympho 16 ; monocytes 6 ; plasmocyte 1. Sternum plutôt pauvre mais à réaction normoblastique (sans mitoses).

Splénogramme : poly neutro 23 ; éosino 13 ; lympho 22 ; lympho jeunes 15 ; monocytes 24 ; macrophages 3. Réaction macrophagique marquée avec éosinophilie importante.

Le métabolisme basal a été de + 14 %.

En résumé, splénomégalie chez un sujet à antécédents de paludisme et de tuberculose extra-pulmonaire et ayant présenté plusieurs hémorragies digestives et une quadriplégie flasque, consécutive à une hématomyélie. Le métabolisme basal y fut subnormal.

OBS. 7. — M^{me} Guil..., 20 ans, consulte le 15 juin 1938 pour une splénomégalie découverte récemment. Aucun antécédent pathologique : ni tuberculose, ni paludisme, ni hémorragies.

Au cœur : souffle systolique au foyer aortique, se propageant vers le cou. Abdomen : ni circulation collatérale ni ascite. Foie non palpable. Rate perçue jusqu'à un travers de doigt au-dessous de la ligne ombilicale, son bord interne atteignant l'ombilic. Urée sanguine 0 gr. 38. B.-W. négatif.

Hémogramme : G. R. 3.900.000 ; Hb 65 ; val. glob. 0,8 ; G. B. 2.800 ; poly neutro 68 ; éosino 8 ; lympho 16 ; monocytes 8. Grosses lésions globulaires avec anisocytose, ovalocytose et anisochromie.

Myélogramme : poly neutro 15 ; éosino 2 ; métamyélo 11 ; myélo 13 ; myélo éosino 2 ; promyélo 2 ; hémocytes 2,5 ; pronormoblastes 11 ; normoblastes 32,5 ; lympho 7 ; monocyte 1 ; plasmocyte 1. Lame riche. Forte réaction normoblastique avec nombreuses mitoses : sternum d'anémie secondaire.

Splénogramme : poly neutro 40 ; éosino 1,5 ; baso 1,5 ; lympho 14 ; lympho jeunes 28 ; monocytes 15. Rate inflammatoire.

Métabolisme basal + 7 %.

En résumé, splénomégalie solitaire sans étiologie précise et sans hémorragies. Métabolisme basal normal.

OBS. 8. — M^{me} Simo..., 37 ans, est adressée au Dr EMILE-WEIL pour splénomégalie, découverte en 1931 lors d'un séjour à l'hôpital Saint-Louis pour colique hépatique. A part cet incident, aucun autre antécédent pathologique. Pas de séjour aux colonies ni de spécificité connue.

A l'examen : le foie dépasse de trois travers de doigt le rebord costal. Pas de point vésiculaire. La rate, très volumineuse, dépasse l'ombilic en bas et à droite de deux travers de doigt. Elle est indolore et mobile. Urée sanguine 0 gr. 35. B.-W. négatif. Temps de saignement 5'. Coagulation en 15' avec gros émiettement du caillot. Lacet positif.

Hémogramme : G. R. 4.240.000 ; Hb 70 ; valeur glob. 0,82 ; G. B. 7.400 ; poly neutro 93 ; grands lympho 5 ; monocytes 2 ; 1,5 % d'hématies granuleuses. Hémolyse normale ; 30.000 hémato blasts.

Myélogramme : subnormal, ne reproduit pas la polynucléose sanguine.

La ponction de la rate, effectuée à deux reprises, ne ramène que du sang, malgré une aspiration légère ou même nulle.

Le métabolisme basal est de + 12 %.

La malade est suivie pendant trois mois, sans que la rate ou la formule sanguine se modifient. Splénectomisée le 30 octobre 1937, elle succombe quelques jours après l'intervention à la suite d'une pyléphlébite, reconnue à l'autopsie. La rate enlevée n'avait qu'un aspect congestif banal.

En résumé, splénomégalie solitaire chronique, s'accompagnant d'une polynucléose sanguine très prononcée, de nature indéterminée, prémonitoire d'une pyléphlébite.

Le métabolisme basal y fut subnormal.

OBS. 9 : *Maladie de Gaucher*. — Bez... René, 14 ans, est amené par ses parents à la consultation du Dr EMILE-WEIL le 1^{er} mars 1938, pour splénomégalie découverte accidentellement trois mois auparavant par le médecin traitant. Certaine tendance hémorragique (gingivorragies et épistaxis).

A l'examen : pas d'ictère. Le foie déborde d'un travers de doigt les fausses côtes. La rate est énorme : elle descend jusque dans la fosse iliaque et déborde la ligne blanche. B.-W. négatif. Temps de saignement 11'. Coagulation en 16' et 18' avec faible rétraction du caillot et sérum très jaune. Lacet fortement positif.

L'examen du sang ne montre qu'une très légère anémie (G. R.

4.370.000) avec leucopénie (G. B. 4.600) et une certaine monocytose. On est frappé par l'intensité des lésions globulaires (anisocytose, anisochromie et poikilocytose).

Ce sont les ponctions couplées qui permettent de faire le diagnostic de maladie de Gaucher. Elles décèlent en effet une infiltration massive de la rate par les cellules de Gaucher et les font retrouver en quantité moindre au niveau du foie et de la moelle osseuse.

Le métabolisme basal n'est que de + 12 %.

OBS. 10 et 11 : *Maladies de Gaucher*. — Ce sont les observations de la sœur (9 ans) et du frère (10 ans) du précédent : elles sont presque entièrement calquées sur la première.

L'unique symptôme fut là encore une splénomégalie massive, de dimensions analogues et connue chez la fillette depuis un an, chez le garçon depuis deux ans. Le foie fut, lui aussi, légèrement augmenté (1 travers de doigt) dans les deux cas.

On retrouvait également le même syndrome hémogénique, clinique et sanguin (allongement du temps de saignement, coagulation défec-tueuse et fragilité capillaire) que chez l'ainé. L'hémogramme montra de même, dans les deux cas, une certaine anémie, particulièrement prononcée chez la fille (G. R. 3.800.000 ; G. B. 8.600) avec de considérables lésions globulaires.

Au point de vue chimique, les métabolismes protéique et lipidique furent trouvés normaux comme chez l'ainé. Enfin, les ponctions couplées ont donné les mêmes résultats. La radiographie du squelette a cependant permis de déceler en outre une certaine atteinte osseuse (zones d'ostéoporose) au niveau des os du crâne et des vertèbres.

Le métabolisme basal fut normal chez le garçon (qui était le moins atteint et apyrétique) : + 9 %, légèrement augmenté (+ 15 %) chez la fille (qui présentait une température subfébrile et fut la plus touchée des trois).

Résumé des trois observations 9, 10 et 11 : Il s'est agi de trois cas de maladie de Gaucher familiale (1), avec légère anémie et hémogénie. Le métabolisme basal y a été trouvé normal ou très peu élevé, ceci en rapport peut-être avec l'état subfébrile des malades.

OBS. 12. — M. Dan..., 27 ans, entre dans notre service le 18 octobre 1937 pour troubles de la vue. En juin dernier, le malade a présenté

1. Ces observations ont fait l'objet d'une communication de MM. P. EMILE-WEIL, P. ISCH-WALL, Mme S. PERLÈS et A. ASCHKENASY à la Soc. méd. des Hôp. de Paris, le 1^{er} avril 1938.

subitement, en même temps qu'un accès de fièvre à 40°, de violentes douleurs au niveau des globes oculaires avec diminution marquée de la vision. Ces troubles ne disparurent qu'au bout de huit jours, et se sont reproduits depuis, à deux reprises au niveau de l'œil gauche, dont l'acuité visuelle a considérablement diminué. L'examen ophtalmologique pratiqué le 5 octobre montra à l'œil gauche une hémorragie du vitré.

Dans les antécédents pas d'autres hémorragies. Paludisme, contracté en 1931 aux colonies.

L'examen somatique est entièrement négatif. T. A. 12 1/2-9 1/2. L'abdomen est souple avec foie et rate non palpables. Urée sanguine 0 gr. 25. B.-W. négatif. G. R. 4.650.000 ; Hb 75 ; valeur glob. 0,80 ; G. B. 6.000 ; poly neutro 42 ; éosino 2 ; lympho 34 ; monocytes 10, Temps de saignement 4' 1/2 (grosses gouttes). Coagulation en 10 et 18' sans rétraction du caillot. Lacet faiblement positif. 80.000 hémato-blastes.

Métabolisme basal : + 14,8 %.

Malgré l'absence de grosse rate et de tout stigmate sérieux d'hémogénie, on pratique une splénectomie : moyen suprême pour essayer d'éviter une récurrence des hémorragies oculaires. Le malade est revu le 10 janvier 1938, deux mois après l'opération, dans un état parfait et n'ayant pas présenté de nouvelles hémorragies.

Le métabolisme basal, mesuré à cette date, n'est plus que de — 7 %.

En résumé, ablation de rate normale chez un sujet ayant présenté des hémorragies répétées du vitré. Le métabolisme basal, très légèrement augmenté, baissa nettement après l'intervention.

Conclusions.

1° L'étude de nos huit observations de *splénomégalie isolée* montre que, contrairement aux affirmations de divers auteurs, on n'y trouve pas en général de métabolisme basal augmenté. L'unique fois où l'on observa une augmentation, ce fut d'une façon passagère et au lendemain d'une abondante hémorragie, en pleine réparation sanguine (obs. 5) qui, comme nous l'avions vu à propos des anémies, est susceptible d'activer les échanges respiratoires, notamment quand elle présente une intensité particulière (comme dans notre cas dans lequel elle est allée jusqu'à * déterminer une polyglobulie réactionnelle).

2° La *maladie de Gaucher* ne semble guère modifier, elle non

plus, les échanges gazeux, contrairement aux affirmations de GRAFE.

3^o La splénectomie enfin a été étudiée par nous dans quatre cas dont voici les résultats d'ensemble.

TABEAU IX.

Nom	Maladie	Volume de la rate	Métabolisme basal	
			avant splénectomie	après splénectomie
Bay...	<i>Ictère hémol. typ. micro-sphérocytose et hypolipémie disparues après l'opération</i>	+	+21 %	+31 % (2 mois après) +25 (9 mois après)
Soj ...	<i>Ictère hémol. atyp. sans micro-sphérocytose et sans hypolipémie</i>	+	+14 %	—3 % (15 jours après) 0 % (5 mois après)
Tou...	<i>Splénomégalie avec hématoméses ; HΣ. Hypolipémie</i>	+	+1 %	— 13 % (1 mois après)
Dan ...	<i>Hémorragies du vitré. Hémogénie légère sans splénomégalie</i>	—	+14,8 %	— 4 %

Dans trois cas sur quatre la splénectomie a déterminé une *diminution* des échanges respiratoires et une fois seulement de *l'augmentation*. Comment l'expliquer ?

Pour les deux ictères hémolytiques, toute explication se heurte — nous l'avons déjà dit dans le chapitre qui y fut consacré — à la difficulté de faire dans les conséquences de la splénectomie une part juste, d'un côté à la suppression de l'hémolyse splénique proprement dite et de l'autre côté, à la régénération médullaire qui subit dès l'opération un ralentissement considérable, comme semblent indiquer les myélogrammes et les taux réticulocytaires post-opératoires. On conçoit que selon la prédominance de l'une de ces deux conséquences — activation des oxydations par disparition de la rate inhibitrice ou arrêt de l'hyperplasie médullaire

par suite de la suppression de l'hémolyse splénique — les effets de la splénectomie puissent être différents d'un cas à l'autre.

Par contre, dans les deux autres observations de splénectomie, il ne semble pas y avoir eu de perturbations extra-spléniques suffisamment importantes avant l'ablation de la rate, pour qu'on puisse tenir compte d'une modification de ces dernières après l'opération, et par conséquent seule la rate doit être incriminée dans la *diminution* du métabolisme, observée après son ablation ; on est donc obligé de conclure que les rates inflammatoires et la rate normale (obs. 3 et 4 du tableau IX) *augmentent* plutôt le métabolisme basal mais que cette tendance se trouve compensée avant la splénectomie par des influences inhibitrices extra-spléniques — d'où le taux normal des échanges respiratoires dans presque toutes les splénomégalias isolées — et ne s'extériorise qu'à la suite de l'opération.

Pour résumer tout ce que nous avons observé à propos des splénomégalias isolées ou symptomatiques d'une hémopathie, d'une anémie hémolytique ou d'une cirrhose du foie, l'*action de la rate* sur les processus oxydatifs semble varier d'un cas à l'autre et se présenter de la façon suivante :

1. La rate *leucémique* joue un rôle majeur dans l'augmentation du métabolisme basal de ces affections ; elle l'augmente considérablement, même si le processus leucosique se trouve strictement localisé à son niveau.

2. Dans les *polyglobulies*, la rate qui n'est qu'un organe de stase, ne semble pas exercer une influence quelconque sur le métabolisme qui y varie souvent très considérablement d'un moment à l'autre, alors même que le volume de la rate reste identique.

3. Dans les *érythroblastoses*, la rate paraît bien contribuer à *augmenter* les échanges respiratoires et — semble-t-il — d'autant plus que la myélopoïèse splénique est plus accusée par rapport à l'érythropoïèse, mais cette augmentation des processus oxydatifs ne se conformant pas fidèlement à l'évolution clinique de la maladie ni à celle de la splénomégalie, il semble qu'elle relève en partie directement d'une action thyroïdienne surajoutée.

4. Dans les *maladies de Hodgkin*, la rate doit certainement contribuer à l'exagération si fréquente des oxydations, mais l'inconstance de cette augmentation n'est nullement en rapport avec

le volume de la rate et relève d'un facteur, indépendant de la splénomégalie, de nature encore obscure.

5. Dans les *ictères hémolytiques*, la rate semble exercer plutôt une fonction inhibitrice qui compense partiellement l'action excitante de la régénération sanguine précipitée.

6. Dans les *cirrhoses splénomégaliques ictérigènes*, nous nous sommes au contraire demandé si la rate n'activait pas une fonction énergétique du foie qui resterait latente en l'absence de splénomégalie.

7. Si nous nous sommes refusé à admettre une action activante de la rate elle-même dans les affections précédentes, c'est parce que les *splénomégalies inflammatoires isolées* s'accompagnent en général d'un métabolisme basal normal. Il n'en reste pas moins probable — c'est la splénectomie qui nous l'apprend — que la rate normale et même la grosse rate inflammatoire ont plutôt tendance à élever qu'à abaisser les échanges gazeux, mais cette tendance s'équilibre vraisemblablement avec d'autres activités endocrinienne, de façon que les combustions ne sortent presque jamais de leurs limites physiologiques.

8. Au point de vue *clinique* certaines déductions s'imposent : en présence d'une splénomégalie isolée la mesure du métabolisme basal pourra grandement faciliter le diagnostic.

En effet, un métabolisme élevé militera en faveur d'une cryptoleucémie splénique, à condition qu'il n'y ait ni fièvre, ni hémorragie récente, ni atteinte hépatique avec ictère, ni même anémie hémolytique — tous facteurs susceptibles d'augmenter les échanges respiratoires.

CHAPITRE VIII

QUELQUES DONNÉES SUPPLÉMENTAIRES SUR LES RELATIONS ENTRE THYROÏDE ET HÉMOPATHIES

Malgré toutes les critiques auxquelles il a pu donner lieu, le métabolisme basal continue à être considéré par la grande majorité des endocrinologistes (1) comme le test le plus fidèle de la maladie de Basedow. Or, nous avons longuement insisté sur la fréquence de son augmentation dans les maladies du sang ; il était donc tout indiqué de rechercher s'il n'y avait pas d'autres modifications bio-chimiques communes à certaines hémopathies et au goitre exophtalmique, qui iraient de pair avec l'exagération des processus oxydatifs. En outre, envisageant la possibilité d'une intervention de la même hormone thyroïdienne dans les deux sortes d'affections, nous avons essayé de nous rendre compte *expérimentalement* du pouvoir hématopoïétique de la thyroxine.

I. — Etudes biochimiques.

On sait que beaucoup d'auteurs insistent actuellement sur la diminution des lipides totaux et notamment du cholestérol sérique dans la maladie de Basedow et que d'autres (*Rivoire et Bermont*) considèrent comme le meilleur test de cette maladie la disparition du glutathion oxydé dans le sang ou la diminution du rapport glutathion oxydé/réduit (quotient glutathionémique) qui serait normalement de 1/10.

En collaboration avec notre maître le Dr EMILE-WEIL et notre ami L. CAPRON (2), nous avons pratiqué le dosage de ces consti-

1. Voir à ce sujet l'enquête de la *Vie Médicale*, nos du 25 mars et du 10 avril, 1938.

2. P. EMILE-WEIL, A. ASCHKENASY, L. CAPRON : Le glutathion sanguin dans les polyglobulies, les leucémies et les érythroblastoses chroniques,

tuants sanguins dans un très grand nombre de maladies du sang, souvent à la date même de la mesure du métabolisme basal.

Or, nous n'avons décelé aucune anomalie caractéristique des lipides sauf dans les ictères hémolytiques où il y a en général de l'hypolipidémie.

Quant au glutathion oxydé, les résultats de son dosage (technique de Binet et Weller) ont été les suivants :

a) Dans les *leucémies myéloïdes* le quotient glutathionémique (GO/GR) a été tantôt très bas, tantôt voisin de 1/10 (taux considéré comme normal par Rivoire et Bermont), sans rapport net avec le métabolisme basal comme le prouvent ces quelques chiffres juxtaposés :

GO/GR	Métab. basal
0,09	+ 40 %
0,077	+ 54 %
0,02	+ 62 %
0,009	+ 18 %

Par contre il semble que le glutathion oxydé avait tendance à augmenter avec le taux des myélocytes circulants (faut-il y voir l'effet des oxydases myélocytaires ?)

b) Dans les *lymphomatoses* on fut frappé par l'opposition entre les crypto-leucémies spléniques où le quotient fut normal ou augmenté (alors que le métabolisme basal y a toujours été élevé) et les leucémies lymphatiques vraies où le glutathion oxydé a fait en général entièrement défaut, secondant ainsi l'élévation des échanges gazeux (constante dans ces affections) comme dans les hyperthyroïdies.

c) Dans les *polyglobulies* le glutathion oxydé a varié considérablement d'un cas à l'autre ; on n'a pu mettre en évidence la moindre corrélation entre le quotient glutathionémique et le taux du métabolisme basal.

d) Dans les *érythroblastoses chroniques* la forme oxydée a toujours fait défaut, comme dans les leucémies lymphatiques vraies. Cette particularité nous a notamment frappés dans un cas (obs. 3)

Le sang, t. XIII, n° 7, 1939, p. 705-718 ; P. EMILE-WEIL, A. ASCHKENASY, L. CAPRON ; Etudes sérologique et chimique du sang dans les splénopathies chroniques. *Biol. Méd.* (à paraître).

de crypto-érythroblastose où elle persista malgré l'amélioration clinique et alla de pair avec l'élévation également irréductible du métabolisme basal.

e) Quant aux diverses *splénomégalias* proprement dites, nous ne les avons pas examinées à ce point de vue, de même que les *anémies*.

Pour se prononcer sur la signification pathogénique réelle de ces faits, il importe d'envisager successivement l'une des deux possibilités suivantes :

1^o Le quotient glutathionémique et le taux du glutathion oxydé n'ont pas concordé avec le métabolisme basal : c'est ce qu'on observa au maximum dans les crypto-leucémies lymphatiques spléniques où il y eut à la fois augmentation du glutathion oxydé et celle du métabolisme basal, contrairement à ce qu'on observe dans les hyperthyroïdies. De part ce fait même, toute intervention thyroïdienne dans ces affections est rendue bien improbable et seule une particularité du processus hémopathique peut être incriminée à l'origine de ces discordances. Ne serait-ce pas le cantonnement exclusif de la lymphocytose leucémique au niveau de la rate, qui ne détermine de l'exagération des oxydations qu'à l'intérieur de cet organe ? Tout en contribuant ainsi à l'élévation du métabolisme basal, cette lymphocytose splénique ne retentit pas sur le sang périphérique et n'a ainsi aucune raison d'influencer la glutathionémie.

2^o La diminution du quotient glutathionémique a été observée de pair avec une augmentation du métabolisme basal, c'est-à-dire les deux phénomènes ont présenté les mêmes rapports que dans les hyperthyroïdies : Ce fut notamment le cas des leucémies lymphatiques vraies et celui des érythroblastoses.

Au sujet des premières nous avons vu que le métabolisme basal suivait assez fidèlement l'évolution de la leucopoïèse extra-médullaire, splénique en particulier. Il ne relevait donc certainement pas d'une intervention thyroïdienne. Bien que la glutathionémie n'ait pas présenté de rapports aussi intimes avec la leucocytose, le fait même qu'elle ait évolué en général dans le même sens que le métabolisme basal (tout en ne le suivant pas trop fidèlement), est en faveur d'une pathogénie commune, c'est-à-dire d'une origine extra-thyroïdienne.

Dans les érythroblastoses par contre, tout parallélisme a fait défaut entre le processus hémopathique d'une part et le méta-

bolisme basal et la glutathionémie d'autre part (voir l'observation 3 dans chap. Erythroblastoses). Il y a donc lieu de supposer que dans ces affections, la cause des perturbations de ces derniers a été une activité propre de la glande thyroïde, contemporaine à l'hémopathie.

II. — Etude expérimentale.

II. *L'étude expérimentale* de l'action hémato-poïétique de la thyroxine a été réalisée par nous sur 22 rats blancs qui reçurent une suspension huileuse de thyroxine en injections intra-médullaires (faites dans le fémur par voie transarticulaire). Nous ne voulons pas nous étendre ici sur ces expériences, car bien que nous les ayons poursuivies pendant 5 mois, elles n'ont permis d'enregistrer aucune altération sanguine notable sauf une poussée transitoire d'anémie normoblastique avec polynucléose, qui ne fut probablement qu'une réaction sanguine non spécifique aux traumatismes osseux répétés. Cet échec ne contredit pas absolument l'hypothèse d'une action hémato-poïétique de la thyroïde. Car on peut encore supposer que cette glande sécrète une hormone myélotrope distincte de la thyroxine.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1. Le métabolisme basal est fréquemment augmenté dans les maladies du sang et de la rate, mais semble relever selon les cas, d'un mécanisme différent :

a) Dans les *leucémies* son augmentation est à peu près constante. Elle n'est en rapport net ni avec le taux global des leucocytes ni avec le pourcentage des formes jeunes ni avec l'intensité de leur production au niveau de la moelle. Elle semble par contre dépendre surtout de l'activité leucopoïétique des organes extra-médullaires et en particulier de celle de la rate comme le prouve l'opposition entre, d'une part, les crypto-leucémies spléniques à métabolisme élevé et, d'autre part, les leucémies vraies médullaires sans splénomégalie, à métabolisme subnormal.

b) Dans les *polyglobulies* le métabolisme basal paraît dépendre non pas du taux contemporain des globules rouges mais de l'intensité de l'érythropoïèse médullaire, comme l'ont attesté certaines observations de métabolisme abaissé, annonciateur d'une chute globulaire ultérieure et celles d'un métabolisme élevé, précédant une poussée de polyglobulie.

c) Dans les *anémies* les échanges respiratoires varient en général dans les limites de la normale sauf si l'érythropoïèse réparatrice est particulièrement accusée et également si l'anémie est une conséquence directe (par aplasie médullaire) ou indirecte (par hémorragies) d'une affection endocrinienne (myxœdème, syndrome adiposo-génital, maladie de Basedow) à retentissement métabolique.

d) Dans les *érythroblastoses chroniques* de l'adulte, on peut observer une augmentation considérable des échanges gazeux ; cependant cette augmentation n'est pas toujours (ou ne l'est plus) en relation directe avec le processus érythro-blastique et

semble devoir être attribuée de ce fait même à une hyperthyroïdie coexistante (ou consécutive).

e) Les *maladies de Hodgkin* peuvent donner des métabolismes de base des plus variés. On observe les taux les plus bas dans les formes les plus rebelles à la radiothérapie.

f) Les *splénomégalias* posent des problèmes particulièrement difficiles à résoudre.

α) Dans les *ictères hémolytiques* l'augmentation des échanges respiratoires n'est que très modérée et même inconstante. Nous avons cru pouvoir attribuer à l'hémolyse splénique un rôle inhibiteur vis-à-vis de l'action excitante de l'érythropoïèse médullaire, dont on connaît l'intensité dans ces affections.

β) Les *cirrhoses splénomégaliques ictériques* sont caractérisées par une augmentation constante de leur métabolisme de base, celui-ci n'étant modifié au contraire ni dans les ictères catarrhaux simples, ni dans les cirrhoses splénomégaliques anictériques.

γ) Les *splénomégalias isolées* du type inflammatoire ne s'accompagnent d'aucune anomalie des échanges respiratoires sauf si une hémorragie récente venait à déclencher une intense régénération sanguine avec, comme conséquence, une activation passagère des oxydations.

δ) La *splénectomie* détermine en général, surtout s'il s'agit d'une rate normale ou d'une splénomégalie inflammatoire isolée, une légère diminution du métabolisme basal ; on doit donc supposer que la rate exerce plutôt une influence activante qui cependant ne s'extériorise pas à l'état normal et même en cas de splénomégalie inflammatoire, se trouvant alors compensée par une inhibition thyroïdienne.

2. De toutes ces constatations on peut dégager quelques *applications cliniques* et insister sur :

a) L'intérêt de pratiquer des mesures du métabolisme basal dans certaines poly-adénopathies chroniques, des syndromes spléno-adéniques et notamment dans les splénomégalias isolées où la découverte d'un métabolisme de base, considérablement et constamment élevé, devra faire envisager l'hypothèse d'une crypto-leucémie.

b) L'intérêt qu'il y aurait à mesurer systématiquement le métabolisme basal dans les polycythémies, en particulier au

cours du traitement de ces dernières pour pouvoir doser judicieusement celui-ci et éviter ainsi, d'une part, des récidives, d'autre part, des déglobulisations tardives exagérées.

3. En ce qui concerne l'intervention éventuelle de la *thyroïde*, sauf dans certains cas d'érythroblastose chronique, nous n'avons pas noté de faits en faveur de son action directe sur les perturbations respiratoires des hémopathies. La radiothérapie thyroïdienne, essayée dans une leucémie myéloïde et dans deux cas de leucémie lymphatique n'a pas donné de résultats probants. Nos expériences sur les rats avec la thyroxine ont également constitué un échec.

Cependant ce qui vient d'être dit, ne nous autorise pas à nier toute interaction entre thyroïde et organes hématopoïétiques. Certains auteurs ont mis en évidence une action érythropoïétique et surtout lympho-poïétique des extraits thyroïdiens. Il est possible que certaines hyperplasies des organes hématopoïétiques (polyglobulies et lymphomatoses) entraînent à leur tour une activation de la sécrétion thyroïdienne, celle-ci agissant dans le même sens que ces organes et que dans quelques cas cette activation aboutisse même à une hyperthyroïdisme pathologique qui évoluera pour son propre compte, perdant toute dépendance par rapport à l'hémopathie causale. C'est ce qui expliquerait les augmentations irréductibles du métabolisme basal observées par nous dans quelques hémopathies.

Vu : Le Président de la thèse,

M. AUBERTIN.

Vu : Le Doyen,

M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. ASHER (L.). — Die Leber als Zentralstätte des Stoffwechsels. *Ztschr. f. ärztl. Fortbild.*, 15 août 1932, **29**, p. 485.
2. AUB (J. C.) et MEANS (J. H.). — The basal metabolism and the specific dynamic action of protein in liver disease. *Arch. int. Med.*, 1924, t. XXVIII, p. 173-191.
3. BARBIER (P.) et PÉQUIGNOT (H.). — Influence de la sécrétion thyroïdienne sur le taux dans le sang des esters du cholestérol. *C. R. Soc. Biol.*, 15 janvier 1938.
4. BENDA (R.), DEBRAY (Ch.) et BOURÉE (J.). — Renseignements fournis par les injections intra-médullaires de sang humain chez le cobaye. *C. R. Soc. d'Hématol.*, 5 mai 1937.
5. BERNARD (J.). — Polyglobulies et leucémies provoquées par les injections intra-médullaires de goudron. Thèse Paris, 1936.
6. BERNET (E.). — Die Funktion der Milz insbesondere bei normalem und erhöhtem Sauerstoffbedarf. *Biochem. Zeitschr.*, 1922, t. CXXVIII, p. 251-267.
7. BERNHARDT (H.). — Grundsätzliches zur klinischen Stoffwechsellehre. Das Wesen des sogenannten Grundumsatzes. *Ztschr. f. ärztl. Fortbild.*, 15 août 1932, **29**, p. 499.
8. BERNSTEIN (S.). — Studien über die Wirkung einzelner Blutdrüsenextrakte, insbesondere auf den respiratorischen Stoffwechsel nebst Bemerkungen über den respiratorischen Stoffwechsel bei Blutdrüsenkrankungen. *Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther.*, 1914, t. XV, p. 86.
9. BOHLAND (K.). — Ueber den respiratorischen Stoffwechsel bei verschiedenen Formen der Anämie. *Berl. klin. Woch.*, 1893, t. XXX, p. 417-420.
10. BOOTHBY (W. M.) et SANDIFORD (Irène). — Basal metabolism. *Physiol. Rev.*, 1924, t. IV, p. 69-162.
11. BOROS (J.) et CZONICZER (G.). — Observations sur le rôle de la glande thyroïde dans l'érythropoïèse. *Orvosi Hetilap*, 1935, t. LXXIX, n. 1.
12. BOSSA (G.). — Sul metabolismo dei leucociti leucemici. *Haematol. Archivio.*, 1937, vol. XVIII, fasc. VII.
13. BOYD et CONNELL. — Thyroid disease and lipids. *Quart. J. Med.*, 1936, t. **5**, p. 455-460.

14. BUERGER (M.) et HUFSCMID (W.). — Die Wirkung grosser Bluttransfusionen auf den Grundumsatz. *Zeitschr. f. d. ges. exper. Med.*, 1929, t. 69, p. 41.
15. CHAHOVITCH (X.). — Contribution à l'étude du métabolisme énergétique des animaux dératés. *Arch. Int. Physiol.*, 1926, t. XXVII, p. 215.
16. CHISAR (St.). — Considérations sur l'influence des altérations du corps thyroïde sur les états sanguins aigus (anémie grave, syndromes hémorragiques, agranulocytose, etc.). *Sem. Hôp. Paris*, 1^{er} juillet 1937.
17. CURSHMANN. — Ueber den Ausbruch akuter und chronischer Leukämie nach Entfettungskuren. *Klin. Wochenschr.*, 1927, Nr. 6.
18. DANOFF (N.). — Der Einfluss der Milz auf den respiratorischen Stoffwechsel. *Biochem. Zeitschr.*, 1919, t. XCIII, p. 44-65.
19. DUBOIS (Marcel). — Ueber das Zusammenwirken von Milz, Schilddrüse und Knochenmark. *Biochem. Zeitschr.*, 1917, t. LXXXII, p. 144-187.
20. EBERSTADT (F.). — Ueber den Einfluss chronischer experimenteller Anämien auf den respiratorischen Gaswechsel. *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol.*, 1913, t. LXXI, p. 329-363.
21. FENZ et ZELL. — La diminution de la cholestérolémie sous l'influence de la thyroxine et de l'hormone thyroïdienne. *Klin. Wochenschr.*, 15, 8 août 1936, p. 1133-1134.
22. FIESSINGER (N.) et GAULTIER (L.). — L'albuminurie dans la maladie de Vaquez. *C. R. Soc. Hémat.*, 5 mai 1937 ; *Le Sang*, 6, p. 664.
23. FOUQUET (J.). — Les hémorragies des hépatiques. Rôle respectif du foie et de la rate. Thèse Paris, 1933.
24. FRUMUSAN (P.). — Sur une forme de splénomégalie cirrhogène. La cirrhose hypertrophique anictérique. Mécanisme des hémorragies digestives dans les cirrhoses. Thèse Paris, 1936.
25. GARDNER (Addyman) et GAINSBOROUGH (Hugh). — The relationship of plasma cholesterol and basal metabolism. *Brit. M. J.*, 24 nov. 1928, 2, p. 935.
26. GORDON (J. M.). — Zur Kenntnis der Erythrämie. *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1909, t. LXVIII, p. 1-21.
27. GRAFE (E.). — Die Steigerung des Stoffwechsels bei chronischer Leukämie und ihre Ursachen. *Deuts. Arch. f. klin. Med.*, 1911, t. CII, p. 406-430.
28. GRAFE (E.). — Zur Kenntnis des Gesamtstoffwechsels bei schweren chronischen Anämien des Menschen. *Deuts. Arch. f. klin. Med.*, 1915, t. CXVIII, p. 148-162.
29. GRAFE (E.). — Stoffwechseluntersuchungen bei schweren afebri-

- len Tuberkulosen. *Munch. med. Woch.*, 1920, t. LXVII, p. 1081-1083.
30. GRAFE (E.). — Zur Kenntnis der malignen Lymphdrüsenkrankungen. *Klin. Woch.*, 1922, t. 1, p. 62-64.
31. GRAFE (E.). — Stoffwechseluntersuchungen bei Milz- und Leberkranken. *Deuts. Arch. f. klin. Med.*, 1922, t. CXXXIX, p. 354-368.
32. GRAFE (E.). — Wärmehaushalt und Endokrines System. *Klin. Woch.*, 1^{er} déc. 1934.
33. GUNDERSON (A. H.). — The basal metabolism in myelogenous leukemia and its relation to blood findings. *Bost. med. a. surg. Journ.*, 1921, t. CLXXXV, p. 785-787.
34. HAURI (O.). — Das Verhalten der Kohlensäure und Wasserausscheidung des schilddrüsen- und milzlosen Kaninchens bei normaler und erhöhter Aussentemperatur. *Bioch. Zeits.*, 1919, t. XCVIII, p. 1-33.
35. HOLBOLL. — Recherches sur le métabolisme basal des malades atteints de leucémie et de lymphogranulomatose. *Ugeskrift for Loegeer*, 1928, p. 311-319, lu in *Le Sang*, 1930.
36. HUBBLE (D.). — The influence of the endocrine system in blood disorders. *Lancet*, 1933, II, p. 113-120.
37. KHMARA. — Modifications de la morphologie du sang après la thyroïdectomie. *Med. Journ. Dnieprop.*, 1928, lu in *Le Sang*, 1930.
38. KUREK (St.). — Veränderungen im Blutbild und in den Blutbildenden Organen im Verlauf der experimentellen Thyreotoxikose der Kaninchen. *Bull. intern. de l'Ac. polon. des Sc. et des Lettr., Classe de Médecine*, 1937, nos 4-6, p. 337-355.
39. KRAUS (F.). — Ueber den Einfluss von Krankheiten, besonders von anämischen Zuständen auf den respiratorischen Gaswechsel. *Zeits. f. klin. Med.*, t. XXII, 1893, p. 449-477 et 573-599.
40. JOLLY. — *Traité technique d'Hématologie*. Paris, Maloine, 1923.
41. ISRAELS. — Le traitement de la leucémie lymphatique par le Lugol. *The Brit. med. Journ.*, 18 mai 1935, n° 3880.
42. LABBÉ (M.) et STÉVENIN. — *Métabolisme basal*. Paris, Masson, 1929.
43. LAROCHE (Guy). — Les aspects cliniques du métabolisme de base. *Rev. gén. de Clin. et de Thérap.*, 25 avril 1937, 45, p. 273.
44. LAROCHE (Guy). — Les variations de la cholestérinémie chez les thyroïdiens. *Pr. méd.*, 27 février 1929, t. 37, p. 268-269.
45. LIEBESNY (P.) et SCHWARZ (H.). — Pathologie vom Atmungs-metabolismus. *Wien. Klin. Woch.*, 1922, t. XXXV.
46. LONG (C. N. H.). — Disturbances of endocrine balance and their

- relation to diseases of metabolism. *Ann. Int. Med.*, 9, juin 1936, p. 1619-1629.
47. LOMMEL (F.). — Ueber Polyzythämie. *Deuts. Arch. f. klin. Med.*, 1907, t. XLII, p. 83-99.
48. MAC CULLAGH (E. P.) et DUNLOP (J. H.). — Blood picture in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Journ. of Clin. et Lab. Med.*, 1932, t. XVII, p. 1060.
49. MAGNUS-LÉVY (A.). — Ueber den Stoffwechsel bei acuter und chronischer Leukämie. *Virchow's Arch. f. pathol. Anat.*, 1898, t. CLII, p. 107-130.
50. MANSFELD (G.). — La glande thyroïde et l'anémie pernicieuse. *Presse méd.*, 25 juin 1938.
51. MARINE (D.) et BAUMANN (E. J.). — Effect of splenectomy on respiratory exchange in rabbits. *Journ. of metab. Res.*, 1922, t. II, p. 344-347.
52. MOHR (L.). — Zur Klinik der Polyzythämie. *Munch. med. Woch.*, 1913, t. LXX, p. 1739-1740.
53. MORAWITZ (P.) et ROEHNER (W.). — Ueber die Sauerstoffversorgung bei Anämien. *Deuts. Arch. f. klin. Med.*, 1913, t. LXX, p. 1739-1740.
54. MURPHY (J. B.), MEANS (J. H.) et AUB (C.). — Clinical calorimetry, XXII. The effect of Roentgen ray and radium therapy on the metabolism of patients with lymphatic leukemia. *Arch. int. Med.*, 1917, t. XIX, p. 890-907.
55. NAEGELI (O.). — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5^e éd. Berlin, J. Springer, 1931.
56. PERACCHIA (G. C.). — Recherches expérimentales sur la fonction de la rate par rapport au métabolisme basal. *Arch. ital. de biologie*, 1926, t. LXXVI, fasc. 2, p. 88-94, lu in *Le Sang*, 1929.
57. RICHET (Ch.). — Des effets de l'ablation de la rate sur la nutrition chez les chiens. *Journ. physiol. et pathol. génér.*, 1912, t. XIV, p. 669-703 ; 1913, t. XV, p. 579-583.
58. RICHET (Ch.). — La rate, organe utile, non nécessaire. *C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1923, t. CLXXVI, p. 1026-1031.
59. RIVOIRE (R.) et BERMOND (A.). — La disparition du glutathion oxydé du sang des hyperthyroïdiens. *Pr. méd.*, n° 76, 22 sept. 1937.
60. ROLLY (F.). — Ueber den respiratorischen Gaswechsel bei chronischen anämischen Zuständen. *Deuts. Arch. f. klin. Med.*, 1914, t. CXIV, p. 605-623.
61. RONDELLI (U.) et DE MATTEIS (F.). — Dell'azione della tiroxina sul quadro ematico. *Min. Med.*, 1930, t. XXI, vol. II, n° 34, lu in *Le Sang*, 1931.
62. ROTHSCHILD et JACOBSON. — Die Wirkung der Schilddrüsen-

- substanz auf die Blutzusammensetzung. *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1927, t. CV, p. 403, lu in *Le Sang*, 1928.
63. SAINTON (P.). — Quelques considérations actuelles sur la pathologie thyroïdienne. *Ann. de Thér. biol.*, avril 1938, p. 111-119.
64. SAINTON (P.). — Les questions d'actualité concernant la physiologie et la pathologie thyroïdiennes in *Ann. de Thér. biol.*, 15 janvier 1935, n° 4.
65. SANDIFORD (K.), BOOTHBY (W. M.) et GIFFIN (H. Z.). — The amino-acid nitrogen in the blood and its possible relation to the elevation of the metabolism in myelogenous leukemia. *Proc. Amer. Soc. biol. Chem.*, 1922, t. XVII, p. xxii-xxiv; *Journ. biol. Chem.*, 1923, t. LV.
66. SCHAEFFER (G.). — Le métabolisme basal. *Strasbourg méd.*, 15 et 25 oct. 1932, 92.
67. SCHERMANN. — Influence de la thyroïdectomie et de l'alimentation à la glande thyroïde sur le tableau du sang et de l'érythropoïèse chez les animaux. *Vratch. Dielo*, n° 20, 1928, lu dans *Le Sang*, 1930.
68. SCHILL (F.). — Respiratorische Untersuchungen bei drei Fällen von Polyzythämie. *Zeits. f. klin. Med.*, t. XCII, p. 442-449.
69. SCHMIDT-REUTTER. — Cytologische Studien über die Zusammensetzung des normalen Rattenblutes in verschiedenen Lebensaltern. *Fo. Hemat.*, 1936, t. 55.
70. SENATOR (H.). — Ueber Erythrozytosis (Polyzythaemia rubra). megalosplenica. *Zeits. f. klin. Med.*, 1906, t. LX, p. 357-372.
71. STÉVENIN (H.) et JANET (H.). — Le métabolisme basal. *Ann. de Méd.*, 1923, t. XIII, p. 459-489.
72. STOLZ. — Untersuchungen zur Pathologie des respiratorischen Stoffwechsels. V. Der Einfluss der Milz auf den Grundumsatz und auf die spezifisch-dynamische Eiweisreaktion. *Wien. Arch. f. inn. Med.*, 1926, p. 179.
73. STREULI (H.). — Das Verhalten von schilddrüsenlosen, milzlosen, schilddrüsen- und milzlosen Tieren bei Sauerstoffmangel, zugleich ein Beitrag zur Theorie der Bergkrankheit. *Biochem. Zeits.*, 1918, t. LXXXVII, p. 359-417.
74. SUZMAN (M. M.). — The basal metabolism in pernicious anemia and subacute combined degeneration of the spinal cord. *Am. J. Med. Sc.*, 1932, t. CLXXXIV, p. 682-689, lu in *Le Sang*, 1934.
75. TAKAHASHI (Y.). — Erneute Untersuchung über den respiratorischen Grundumsatz normaler und milzloser Ratten. *Biochem. Zeits.*, 1924, t. CXLV, p. 130-153.
76. TERROINE (E. F.) et ZUNZ (E.). — Le métabolisme de base. Les Presses universitaires de France. Paris, 1925.
77. THIELE (O.) et NEHRING (O.). — Untersuchungen des respirato-

rischen Gaswechsels unter dem Einfluss von Thyroïdeapräparaten und bei anämischen Zuständen des Menschen. *Zeits. f. klin. Med.*, 1896, t. XXX, p. 41-60.

78. TOMPKINS (E. H.), BUTTINGHAM (H. H.) et DRINKER (C. K.). — Metabolism in anemia. *Arch. int. Med.*, 1919, t. XXIII, p. 441-854.
79. Enquête sur les épreuves fonctionnelles de la thyroïde. *La Vie médicale*, n° du 25 mars et du 10 avril 1938.
80. WELLERSTEINER (Eug.). — Untersuchungen über das Verhalten von Gesamtstoffwechsel und Eiweissumsatz bei Carcinomatösen. *Deuts. Arch. f. klin. Med.*, 1914, t. CXVI, p. 145-187.
81. EMILE-WEIL (P.), ISCH-WALL (P.) et PERLÈS (Suz.). — La ponction de la rate. Paris, Masson, 1936.
82. EMILE-WEIL (P.) et PERLÈS (Suz.). — La ponction sternale. Paris, Masson, 1938.
83. EMILE-WEIL (P.), ISCH-WALL (P.) et PERLÈS (S.). — Un cas de crypto-leucémie lymphatique suivi depuis 8 ans. *Le Sang*, 11, 1937, p. 242-250.
84. EMILE-WEIL (P.) et PERLÈS (Suz.). — Les ponctions couplées des centres hématopoïétiques dans la splénomégalie érythroblastique chronique de l'adulte. *Paris méd.*, 17 juillet 1937.
85. EMILE-WEIL (P.), ISCH-WALL (P.), PERLÈS (S.) et ASCHKENASY (A.). — Trois cas de maladie de Gaucher familiale. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1^{er} avril 1938, n° 13.
86. EMILE-WEIL (P.) et ASCHKENASY (A.). — Le métabolisme de base dans les leucémies. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 8 juillet 1938.
87. EMILE-WEIL (P.) et ASCHKENASY (A.). — Le métabolisme de base dans les splénomégalias. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 8 juillet 1938.
88. EMILE-WEIL (P.) et ASCHKENASY (A.). — Deux cas d'adénolymphoïdite aiguë avec lympho-monocytose. *C. R. Soc. d'Hémat.*, 5 juillet 1938 ; *Le Sang*, t. XII, n° 8.
89. EMILE-WEIL (P.), ISCH-WALL (P.) et PERLÈS (S.). — Un cas de leucémie myélogène sans splénomégalie. *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 23 déc. 1938, t. 36, p. 1812.
90. EMILE-WEIL (P.), ISCH-WAHL (P.) et PERLÈS (S.). — Un cas de maladie de Biermer avec hépato-splénomégalie, étudié par ponctions couplées des centres hématopoïétiques. *C. R. Soc. d'Hémat.*, 10 juin 1938.
91. EMILE-WEIL (P.), ISCH-WAHL (P.), PERLÈS (S.) et ASCHKENASY (A.). — Les ponctions couplées dans la polyglobulie simple (type Vaquez). *C. R. Soc. d'Hémat.*, 5 nov. 1938 ; *Le Sang*, t. XIII, n° 1, 1939.

92. EMILE-WEIL (P.), ASCHKENASY (A.), CAPRON (L.). — Le glutathion sanguin dans les polyglobulies, les leucémies et les érythroblastoses chroniques. *Le Sang*, t. XIII, n° 7, 1939, p. 705-718.
93. EMILE-WEIL (P.), ASCHKENASY (A.) et CAPRON (L.). — Etudes sérologique et chimique du sang dans les splénopathies chroniques. *Biol. médic.* (à paraître).
94. WIEDEN (L.). — Ueber Milzexstirpationen und Nachuntersuchungen an Milzexstirpierten. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.*, 1935, t. 44.
95. WOLDRICH (A.). — Examens du sang et du métabolisme après la splénectomie. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.*, 1935, 44, 44-69.
96. YAMADA (M.). — Studien über die Blutgerinnung und über die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Knochenmark sowie Milz und Knochenmark. *Biochem. Zeitschr.*, 1918, t. LXXXVII, p. 273.
97. ZONDEK (H.). — Les affections des glandes endocrines et leur traitement. Trad. par M. Filderman. Maloine, Paris, 1938.

